UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1938-1939. — N° 1

LE TEST DES MÉLANOPHORES

CHEZ LA GRENOUILLE

ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE, PHARMACODYNAMIQUE ET CLINIQUE

(TRAVAIL DU CENTRE DE RECHERCHES DE L'HOPITAL TASTET-GIRARD,
SERVICE DE M. LE PROFESSEUR JEANNENEY.)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 17 octobre 1938

PAR

Jean-Yves-Marie-Alcide BENTEJAC

Ancien externe des Hôpitaux

Né à MONTRÉAL-DU-GERS (Gers), le 26 janvier 1914

Examinateurs de la Thèse :

MM. JEANNENEY, professeur ..... *Président.*

FABRE, professeur .....
DE GRAILLY, agrégé ..... *Juges.*
FONTAN, agrégé .....

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly

1938

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1938-1939. — N° 1

LE TEST DES MÉLANOPHORES

CHEZ LA GRENOUILLE

ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE, PHARMACODYNAMIQUE ET CLINIQUE

(TRAVAIL DU CENTRE DE RECHERCHES DE L'HOPITAL TASTET-GIRARD,
SERVICE DE M. LE PROFESSEUR JEANNENEY.)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 17 octobre 1938

PAR

Jean-Yves-Marie-Alcide BENTEJAC

Ancien externe des Hôpitaux

Né à MONTRÉAL-DU-GERS (Gers), le 26 janvier 1914

Examinateurs de la Thèse :

MM. JEANNENEY, professeur ..... *Président.*

FABRE, professeur .....

DE GRAILLY, agrégé ..... *Juges.*

FONTAN, agrégé .....

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly

1938

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC.

ASSESSEUR : M. LABAT.

DOYEN HONORAIRE : M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, RIVIÈRE, BARTHE, DENIGÈS, BEILLE, CASSAËT, CHAVANNAZ, PACHON, C. SIGALAS, SABRAZÈS, BÉGOUIN, DUPOUY.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie	MANDOUL.
id.	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique chirurgicale et gynécologique	GUYOT.	Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie	ROCHER.
Pathologie et thérapeutique générales	CARLES.	Clinique méd. des maladies des enfants	CRUCHET.
Clinique d'accouchements	ANDÉRODIAS.	Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF.
Anatomie pathol. et microscopie clinique	DAMADE.	Physique médicale et pharmaceutique	WANGERMEZ.
Anatomie	VILLEMIN.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques	BONNIN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires	DUVERGEY
Médecine légale et déontologie	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Chimie	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie	CREYX.
Pharmacie	VITTE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Physiologie	FABRE.		

MM. LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUFOUR.	Chirurgie générale	LOUBAT.
id.		id.	MASSÉ.
Physiologie	N.	id.	DARGET.
Médecine générale	PIÉCHAUD.	id.	N.
id.	DELMAS-MARSALET.	Obstétrique	RIVIÈRE.
id.	DE GRAILLY.	Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
id.	FONTAN.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	BROUSTET.	Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
id.	DERVILLÉE.	Physique médicale	N.
id.	N.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie	N.
Chirurgie générale	CHARRIER.		

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Anatomie	J. BEAUVIEUX.	Physique médicale et pharmaceut que	AURIAC.
Physiologie	PETITEAU.	Médecine légale	DERVILLÉE.
Médecine opératoire	JEANNENEY.	Urologie	DARGET.
Accouchements	RIVIÈRE.	Botanique	GIRARD.
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET.	Bactériologie	MOUREAU
Puériculture	FAUGÈRE.	Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.
Pharmacie galénique	MESNARD.	Chimie minérale	CASTAGNOU.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.		

Ophtalmologie ..... MM. CABANNES (en congé).

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation

A LA MEMOIRE DE MA SOEUR

A MON PERE

LE DOCTEUR HENRI BENTÉJAC

Qui m'a donné l'exemple de la conscience professionnelle et du devoir médical. En témoignage de ma profonde gratitude.

A MA MERE

Faible témoignage de mon profond amour filial.

A MES COUSINS

LE DOCTEUR JEAN CLARAC ET MADAME JEAN CLARAC

Qui m'ont guidé, m'ont conseillé. En témoignage de ma profonde reconnaissance pour tout ce qu'ils ont fait pour moi.

A MES CAMARADES DU BUREAU ET DU COMITE
DE L'ASSOCIATION GENERALE DES ETUDIANTS
ET ETUDIANTES DE BORDEAUX

A MES CAMARADES DU BUREAU
DE L'UNION NATIONALE DES ETUDIANTS DE FRANCE

MEIS ET AMICIS

A MES MAITRES DE GRAND-LEBRUN

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

Monsieur le Professeur agrégé CHARRIER.
Monsieur le Professeur Jacques CARLES.

Externat :

Monsieur le Professeur PORTMANN.
Monsieur le Professeur PAPIN.
Monsieur le Professeur JEANNENEY.
Monsieur le Professeur SABRAZÈS.
Monsieur le Professeur BONNIN.
Monsieur le Professeur ABADIE.
Monsieur le Docteur BOISSERIE-LACROIX.
Monsieur le Professeur PÉRY.

A Monsieur le Docteur SERVANTIE

Docteur en Médecine et en Pharmacie,
Chef adjoint du Laboratoire de biologie à l'Hôpital Saint-André,
Croix de guerre.

Qui nous a dirigé et orienté dans notre travail.

En témoignage de ma très grande reconnaissance.

A Monsieur le Docteur HIRTZ

En remerciement de son aide et de ses conseils.

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur JEANNENEY.

Chirurgien des Hôpitaux,
Chirurgien adjoint du Centre régional contre le cancer,
Membre correspondant de l'Académie de Chirurgie,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

Hommage de respectueuse reconnaissance pour la bienveillance qu'il nous a portée et pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

AVANT-PROPOS

Nous ne saurions commencer notre travail sans mettre en exergue le nom de celui grâce à qui il a pu être mené à bien.

M. le Professeur Jeanneney, en nous admettant au Centre de recherches qu'il anime à l'Hôpital Tastet-Girard, nous a permis de nous attaquer à un sujet qui nécessitait un appareillage et un cheptel expérimental tout particulier.

Quand le Docteur Hirtz nous fit connaître ses observations sur la maladie de Bordet-Laurence Bield, nous fûmes très vite séduit par le test de Colin et Drouet, qui devait nous permettre de différencier les malades à hormone mélanophorique urinaire de ceux qui n'en excrètent pas. Mais l'étude de cette réaction nous causa bien des désillusions.

C'est la lecture des travaux de T. C. R. Schen sur le F 933 chez la grenouille hypophysectomisée qui nous montra le chemin à suivre.

Le Docteur Servantie a bien voulu nous aider de ses conseils. Il nous a fourni une abondante documentation et même n'a pas hésité à aller à Gand voir opérer T. C. R. Schen. Nous lui sommes reconnaissant, ainsi qu'au Docteur Hirtz, de la technique expérimentale apprise grâce à eux.

Nous avons été très touché de l'accueil fait par T. C. R. Schen et le Professeur Hogben d'Aberdeen (Ecosse) à nos demandes de renseignements.

M. le Docteur Beraut, des Laboratoires Roussel, a très obligeamment fait fabriquer pour nous une « Intermédine » d'une action remarquable; le Professeur Paget, de Lille, le

Professeur Pellegrin, du Muséum, ont bien voulu aussi s'intéresser à nos recherches. Nous leur exprimons à tous nos bien vifs remerciements.

Merci enfin à nos camarades, le Docteur Sarric, médecin des Hôpitaux, le Docteur Bergouignan, les Internes Lafont, Lavial, Goumain, et le jeune stagiaire Meunier, qui nous ont aidé si aimablement.

LE TEST DES MÉLANOPHORES

CHEZ LA GRENOUILLE

PREMIÈRE PARTIE

HISTORIQUE, TECHNIQUE ET CRITIQUE DU TEST DE COLLIN ET DROUET

INTRODUCTION

SUR L'ETUDE DES TESTS BIOLOGIQUES DE LA FONCTION HYPOPHYSAIRE

Les syndromes endocriniens, totalement ignorés il y a peu de temps encore, prennent une place de plus en plus grande dans la clinique actuelle. Les travaux tous les jours plus nombreux dans le domaine de l'endocrinologie nous ont montré combien l'interprétation de ces syndromes étaient complexes et ont mis notre esprit en garde contre des schématisations trop poussées. On conçoit dans ces conditions combien le clinicien est embarrassé lorsqu'il s'agit de transposer sur le plan de la thérapeutique ces notions biologiques, car si les symptômes cliniques lui permettent de penser qu'il existe un dysfonctionnement glandulaire, il lui est très souvent impossible d'affirmer quelle est la glande en cause.

L'insuffisance de la clinique est particulièrement frappante dès qu'il s'agit de l'hypophyse. Il est désormais démontré que nous ne pouvons pas attendre de la radiographie la solution du problème. Chez un sujet normal, en effet, il peut n'y avoir qu'un rapport lointain entre le volume de la glande et la selle turcique, et nous avons appris à connaître les altérations de la selle au cours de toutes les tumeurs de voisinage et des processus d'hypertension intracrânienne.

On a donc été entraîné par l'étude de la physiologie et de la physio-pathologie de la glande, c'est-à-dire par la collaboration de la clinique et du laboratoire, à rechercher de nouvelles épreuves d'exploration fonctionnelle.

C'est ainsi qu'ont été proposés un certain nombre de tests qui, d'ailleurs, ne laissent pas de causer quelques déceptions à ceux qui les emploient. Nous ne pouvons tous les citer, mais nous allons néanmoins décrire les principaux :

— L'interférométrie basée sur l'hypothèse d'Abderhalden admettant l'existence d'anticorps lytiques et spécifiques dans le sérum de sujets atteints de certains troubles endocriniens, mesure la densité du sérum après son incubation avec des extraits de différentes glandes.

— Le test de Ferrier utilise la mesure spectroscopique et l'oxygénation du sang. L'oxyhémoglobine après diathermie des endocrines se réduit plus ou moins vite selon la nature de la glande et son comportement.

— « Le pouvoir spécifique dynamique des protides » s'appuie sur l'action qu'a l'hypophyse par l'intermédiaire de la thyroïde sur le métabolisme des protides. Le malade, à jeun depuis la veille, reste allongé pendant une heure dans les conditions requises pour la mesure du métabolisme basal. On mesure celui-ci, puis on lui fait absorber le repas d'épreuve de Colzieher (trois blancs d'œufs cuits, un toast et une tasse de thé sans sucre). Ce repas albumineux est susceptible de donner une hausse métabolique moyenne de 15 p. 100. On fait un second métabolisme au malade deux heures après l'absorption des protéines.

A ces tests, que l'on peut qualifier d'indirects, on a aujourd'hui une préférence marquée pour ceux décelant l'existence dans les humeurs des principales hormones hypophysaires.

La recherche de la gonado-stimuline dans l'urine et le sang est aujourd'hui utilisée par tous comme réaction de grossesse. Cette épreuve est trop connue pour que nous ayons à y revenir.

Max Aron a mis au point un test du même ordre en ce qui concerne la thyréo-stimuline. On injecte trois jours de suite à un jeune cobaye de 200 grammes environ 5 cm^3 d'urine fraîchement émise d'un sujet suspecté de dysfonctionnement hypophysaire. Le quatrième jour, on sacrifie l'animal et on procède à l'autopsie. Après avoir enlevé la thyroïde et l'avoir débarrassée de sa gaine conjonctive, on la pèse, puis on la fixe au Zenker et on la colore à l'hémalun-érythrosine.

Dans le cas d'hyperpituitarisme, on constate à son niveau :

— une augmentation pondérale considérable;
— une hyperplasie glandulaire due aux mitoses nombreuses se produisant au niveau des cellules des vésicules;
— une augmentation du volume des cellules des vésicules;
— des modifications cytologiques de l'épithélium glandulaire;
— la disparition des amas parenchymateux interstitiels et une modification de la colloïde.

Dans le cas d'hypopituitarisme, l'activité thyroïdienne est nulle.

A en juger par cette énumération, nous serions donc aujourd'hui en possession d'un nombre appréciable d'épreuves capables de fournir quelques détails sur le fonctionnement hypophysaire, si la valeur de leurs résultats était démontrée. Or, nous allons voir qu'ils ont malheureusement comme particularité commune d'être très discutables.

L'expérience pratique a été très désillusionnante pour ce qui est de l'interférométrie et du test de Ferrier.

La recherche du « pouvoir spécifique dynamique des protides » a donné de nombreux résultats correspondant aux constatations cliniques. Jean Lequime a trouvé une action dynamique nulle ou infime chez plusieurs adiposo-génitaux.

Mais Cushing n'a pu le confirmer, et Baumann et Hunt ont prétendu que ce test partait d'une base physiologique fausse, car la thyroïdectomie amène à 0 le « pouvoir spécifique dynamique des protides ».

Certains auteurs ayant infirmé ces constatations, une position définitive vis-à-vis de ce test ne peut encore être prise.

Il en est de même pour celui d'Aron, bien que son élève Zyman ait conclu récemment dans sa thèse inaugurale à la spécificité de cette réaction.

Beaucoup pensent, en effet, avec Maranon, en s'appuyant sur le fait que l'action thyrotrope paraît être indépendante de celle de la croissance et des actions gonadales, « qu'il y a peu de fondement à l'utiliser comme réactif pour le diagnostic de la fonction hypophysaire ».

De toute façon, une réaction thyrotrope positive ne pourrait nous informer que d'une des activités de la glande, l'hormone thyrotrope n'ayant pas, selon l'auteur, un rôle bien net dans la pathologie de la thyroïde humaine.

C'est pourquoi, dans ces dernières années, devant l'insuffisance de ces moyens, on a essayé de faire une application clinique « du principe mélanophorotrope de Zondek ». Cet auteur, pour le mettre en évidence, s'adresse au Vairon (Phoxinus lœvis), chez lequel cette hormone provoque la dilatation des érytrophores, tandis que Collin, qui a décrit une technique pratique, préfère la grenouille (Rana Temporaria) chez laquelle ce principe fait dilater les mélanocytes.

Notre thèse a pour objet l'examen de la valeur de la réaction de Collin.

CHAPITRE PREMIER

LE TEST DES MELANOPHORES

Le test des mélanophores est fondé sur la présence dans l'urine d'un principe mélanophoro-dilatateur qui serait l'hormone mélanotrope.

L'injection, dans le sac endolymphatique d'une grenouille, d'urine d'individu en état d'hyperfonctionnement hypophysaire provoque le noircissement de l'animal.

Nous reproduisons la technique pratique de cette réaction telle qu'elle a paru dans le rapport de Collin et Drouet à l'Académie de médecine (juin 1933) :

« Nous utilisons, écrivent-ils, en raison de sa plus forte concentration, l'urine émise par le sujet à son réveil et nous en injectons 3 cm^3 dans le sac lymphatique dorsal de la grenouille.

» En raison des variations individuelles que présentent les animaux en expérience, nous piquons simultanément deux à trois grenouilles (*Rana temporaria*). Celles-ci doivent être claires et placées dans un large bocal contenant un peu d'eau propre et déposé sur un fond blanc en pleine lumière. Il importe de mettre le récipient à l'écart des rayons de soleil et à une température moyenne de 15 à 20 degrés.

» D'autres grenouilles non injectées et placées dans les mêmes conditions servent de témoins...

» Quand la réaction doit être positive, la teinte foncée du tégument de la grenouille apparaît en moyenne deux heures après l'injection, la rapidité et l'intensité du noircissement étant en rapport avec la concentration du principe actif dans l'urine. Il est des cas où la grenouille fonce en une heure et d'autres vers la troisième heure seulement... La durée de

la réaction est très variable, elle est en moyenne de deux heures, quelquefois un peu moins, quelquefois un peu plus... Nous avons toutefois pris l'habitude de ne considérer comme positifs que les cas où la teinte est indiscutablement foncée, contrastant nettement avec celle des grenouilles témoins. Très souvent la réaction se fait chez les deux ou trois grenouilles injectées avec cependant quelques légers écarts individuels de teinte. Quelquefois une seule noircit plus ou moins...

» Il est indispensable, quel que soit le résultat de la première injection, de continuer pendant une période de dix à quinze jours environ avec les urines de chaque réveil. On constate alors ce fait d'un intérêt considérable que la réaction passe par des alternatives de phase positive et de phase négative, comme si la sécrétion hormonale était soumise à un rythme ou comme s'il se produisait de temps à autre des décharges de produits glandulaires dans l'organisme.

» Pendant toute la durée de la réaction, on doit se servir des mêmes grenouilles. »

Dans les pages qui vont suivre, nous nous proposons d'étudier quelle est la spécificité de ce test et si cette réaction est susceptible de nous renseigner sur le dysfonctionnement de l'hypophyse.

Auparavant, après un rappel anatomo-physiologique de l'hypophyse, nous rapporterons les travaux ayant trait à l'hormone mélanotrope et les expériences que nous avons pratiquées — les modalités de l'action hormonale ne pouvant être abordées que par la voie expérimentale. Nous conclurons enfin en nous rappelant « qu'il y a toujours deux choses essentielles à distinguer dans la critique expérimentale : le fait d'expérience et son interprétation. La science exige avant tout qu'on s'accorde sur le fait parce que c'est lui qui constitue la base sur laquelle on doit raisonner. Quant aux interprétations et aux idées, elles peuvent varier, et c'est même un bien qu'elles soient discutées parce que ces discussions portent à faire d'autres recherches et entreprendre de nouvelles expériences » (Claude Bernard).

CHAPITRE II

RAPPEL ANATOMO-PHYSIOLOGIQUE

Il est nécessaire, au début de cette étude, de faire un rappel anatomo-physiologique de l'hypophyse. Cette glande est logée dans la selle turcique qui est enchâssée entre les deux apophyses clinoïdes.

Le lobe antérieur ou glandulaire, d'origine ectodermique, provient de l'évolution du fond du diverticule pharyngé de Rathke. Il est constitué par des éléments cellulaires groupés de différentes sortes, en contact intime avec de nombreux vaisseaux capillaires, caractère particulier aux glandes vasculaires sanguines. On trouve dans ce tissu épithélial deux sortes de cellules : 1° des cellules chromophobes ou cellules principales à protoplasma peu visible et se colorant mal, stade initial, d'après Collin, de la cellule hypophysaire; 2° des cellules chromophiles, les unes acidophiles ou éosinophiles, les autres basophiles ou cyanophiles, de beaucoup les plus nombreuses.

Le lobe postérieur ou nerveux d'origine nerveuse est une évagination du plancher du 3e ventricule. Le prolongement infundibulaire donne naissance à une trame neuroglique, les fibres nerveuses viennent du tuber cinereum. On y trouve également quelques cellules basophiles émanées du lobe intermédiaire.

Le lobe intermédiaire, vestige du diverticule pharyngien de Rathke, est de dimensions importantes chez les animaux inférieurs, en particulier chez les amphibiens et poissons, mais il n'en est pas de même chez l'homme, où la glandulo-hypophyse et neuro-hypophyse sont en contact. Il existe

cependant chez l'enfant et les jeunes sujets une région correspondante à la « pars intermedia »; elle est appelée la fente hypophysaire. Elle est tapissée par un épithélium à gros noyaux et à protoplasma se colorant facilement et contenant parfois une matière amorphe. On rencontre dans cette région des formations kystiques, quelques cellules basophiles et des glandes tubuleuses ayant une activité sécrétoire jusqu'à la puberté et paraissant jouer un rôle dans la période prépubérale (Sainton, Simonnet, Brouha).

Progressivement, cette formation diminue de volume, et chez l'adulte elle n'est plus qu'un mince lambeau accolé au lobe postérieur de l'hypophyse.

Les travaux de Collin sur la colloïde hypophysaire qui a pour origine la fonte holocrine des cellules, nous permettent de connaître la destinée des produits de sécrétion de la glande, et par suite de l'hormone mélanotrope dont nous nous occupons.

Une partie de la colloïde provenant surtout du lobe antérieur est éliminée par les veines efférentes débouchant dans les sinus périhypophysaires, et particulièrement dans les sinus caverneux.

La plus grande partie de la colloïde est incrétée dans l'épaisseur de la neuro-hypophyse, d'où elle franchit la barrière épendymaire du récessus infundibuli et se disperse dans le liquide céphalo-rachidien (hydrencéphalocrinie), ou bien gagne le diencéphale médian par les parois infundibulaires et atteint les noyaux végétatifs de cette région (neurocrinie interstitielle).

A ces voies interstitielles se superpose un système porte (hémoneurocrinie) qui a été décrit pour la première fois par G. Popa et U. Fielding (1930). « Ce système est formé par des rameaux d'origine représentés par les sinusoïdes de la glande pituitaire et les capillaires du lobe nerveux, par des collecteurs — les vaisseaux hypophyso porte — qui cheminent à la partie ventrale de l'Infundibulum et par un réseau de distribution correspondant au tubercule cendré. Ce ré-

seau de distribution est particulièrement net au niveau de la partie postérieure du noyau supra optique où ses capillaires enserrent les cellules nerveuses et les pénètrent souvent. » (Collin.)

Enfin, une partie de la colloïde hypophysaire se déverse dans le liquide de la méninge molle sous-hypothalamique (leptoméningocrinie).

Il résulte de ces faits que la colloïde neurotrope a deux émonctoires : le liquide céphalo-rachidien (hydrencéphalocrinie et leptoméningocrinie) et la région des noyaux végétatifs du diencéphale (neurocrinie interstitielle et hémoneurocrinie).

Roussy et Mosinger ont attiré dans ces dernières années l'attention sur deux formations nerveuses : l'hypothalamus et le ganglion cervical supérieur, que l'on doit considérer comme un centre régulateur du fonctionnement de l'hypophyse.

L'hypothalamus, situé entre la couche optique qui le recouvre, le pallidum et le subthalamus extrapyramidal qui le bordent latéralement et en arrière, et la zone préoptique qui le limite en avant, contient de nombreux noyaux végétatifs.

Sept de ces noyaux contribuent à la formation d'un puissant faisceau nerveux qui traverse la tige pituitaire et va aboutir dans l'hypophyse au lobe intermédiaire, à la pars tuberalis, à la zone de transition interposée entre les lobes intermédiaires tubéral et antérieur, et aux îlots glandulaires situés dans le lobe postérieur.

L'hypothalamus tient donc particulièrement sous sa dépendance la fonction antidiurétique, la fonction hypertensive, la fonction ocytocique et la fonction mélanophorique.

Le ganglion cervical supérieur, qui est un des centres neuro-végétatifs périphériques des plus importants, contrôle des fonctions vaso-motrices et intervient dans le fonctionnement de la thyroïde et des parathyroïdes, mais, « de plus, règle en grande partie le jeu fonctionnel de l'hypophyse, et, par l'intermédiaire de celle-ci, le fonctionnement de l'hy-

pothalamus ». Ce sont surtout les fonctions hormonales du lobe antérieur qui sont sous sa dépendance prépondérante.

En rappelant pour finir que le système nerveux de la vie de relation et même le psychisme peuvent intervenir dans le fonctionnement de l'hypophyse, il nous est désormais possible d'aborder l'étude de l'hormone mélanotrope.

CHAPITRE III

L'HORMONE MELANOTROPE

Présence de l'hormone dans les tissus et humeurs.

C'est Smith qui, le premier, en 1916, ayant pratiqué l'ablation de l'ébauche hypophysaire (pars buccalis) de têtards de grenouilles à des stades jeunes, montra l'action de l'hypophyse sur la pigmentation mélanique. Il constata l'apparition d'un éclaircissement, le têtard prenant une teinte argentée très particulière, due à une contraction intense des cellules à mélanines sous-épidermiques (mélanocytes).

Trois ans plus tard, Atwell montra que ces modifications pigmentaires disparaissaient quand ils plaçaient les têtards dans un extrait dilué de la partie intermédiaire de l'hypophyse de bœuf.

Guista et Houssay, après des expériences contradictoires, constatent eux aussi l'atténuation de la teinte des téguments chez les crapauds hypophysectomisés.

Dès lors, les recherches portent sur l'étude du principe hypophysaire dont l'absence entraînait l'éclaircissement de la peau et sur sa localisation précise. En 1920, Allen, pratiquant l'implantation du lobe intermédiaire de l'hypophyse dans la peau d'un têtard hypophysectomisé, provoqua son noircissement, alors que l'implantation du lobe postérieur n'eut aucun effet. Swingle confirma ses travaux. En 1922, Hogben et Winton, faisant des hypophysectomies totales et partielles chez des grenouilles, concluent à la localisation du principe mélanophoro-dilatateur dans la pars intermedia.

Cependant, l'hormone post-hypophysaire ayant la propriété de faire noircir la grenouille, Dietel et Trendelenburg avaient admis l'identité des deux hormones. Mais Kamm démontra la présence dans les extraits post-hypophysaires de deux principes complètement différents : l'ocytocine ou pitocine ayant une action sur les fibres musculaires lisses, et la vasopressine ou pitressine à action hypertensive, antidiurétique et provoquant l'expansion des mélanocytes de la grenouille.

On admit jusqu'en 1930 que l'action mélanophore et hypertensive étaient dues à la même hormone. A cette époque, Hogben et Gordon suggérèrent que les deux actions pouvaient être isolées. Les premiers, Zondek et Krohn, par une technique qui consistait à broyer l'hypophyse et à la faire bouillir dans l'acide acétique à 0,25 p. 100, obtinrent une préparation qui avait la propriété de faire dilater les mélanocytes, mais n'avait aucune action ocytocique ou hypertensive; ils l'appelèrent « l'intermédine ».

Stehle, en 1934, obtint également cette hormone à l'état pur en partant de la poudre d'hypophyse du commerce traitée par l'alcool et l'acide acétique et distillée dans le vide à la température de 50° C. Le résidu mélangé avec du méthanol, puis centrifugé, est mis en présence d'acétate d'éthyle et dans le vide. On obtient ainsi une préparation 25 fois plus active sur les mélanophores de la *Rana pipiens* que la poudre d'hypophyse du début, et débarrassée de son pouvoir sur les fibres musculaires lisses, et de son action hypertensive.

Cette hormone se présente sous forme de poudre blanche, amorphe, soluble dans l'eau, l'alcool, jusqu'à 5 p. 100 seulement dans le benzène et le chloroforme, insoluble dans l'éther, l'acétone et les éthers acétiques. La solubilité de l'hormone dans l'alcool augmente avec la pureté de la préparation. A l'inverse de l'ocytocine et de la vasopressine, elle résiste aux alcalis à froid, mais les acides concentrés chauds détruisent facilement les trois substances, l'intermédine étant, des trois principes, le moins résistant à leur action.

Elle est facilement détruite par la trypsine, comme l'ocytocine et la vasopressine, mais la pepsine n'a d'action que sur l'hormone mélanotrope. Elle est très sensible aux rayons ultra-violets. Le charbon animal, la magnésie calcinée et le kaolin l'absorbent facilement.

C'est en partant de cette propriété que Jores obtient de l'intermédine en s'adressant à de l'urine acidifiée, agitée avec du kaolin, traitée par la solution décinormale de soude, neutralisée et concentrée dans le vide.

On considérait comme définitivement démontré que l'hormone mélanotrope était tout à fait distincte des autres substances, lorsque Marion B. Sulzberger, de New-York, en employant une préparation d'intermédine obtenue par B. Zondek, arriva à un succès frappant dans le traitement de deux cas de diabète insipide. On s'est demandé alors si l'intermédine et le principe oligurique n'étaient pas une seule et même substance.

Des recherches entreprises au Laboratoire pharmacologique, de Hoechst, I. C. Tarbenindustrie, démontrent qu'il existe des différences fondamentales entre l'action de l'intermédine et celle de la pitressine dans leur effet sur le métabolisme de l'eau.

L'action caractéristique de la pitressine consiste dans la réduction des urines combinée avec l'augmentation à la fois relative et absolue de l'excrétion de chlorure de sodium; l'intermédine, au contraire, n'a aucune action sur les sels. La manière exacte de son action est d'ailleurs encore inconnue.

De nombreuses discussions ont eu lieu pour connaître le lieu précis de l'élaboration de cette hormone. Pour Zondek et Krohn, le lobe intermédiaire interviendrait seul dans sa formation, la colloïde de la fente pituitaire renferme en effet de l'intermédine, mais pas d'ocytocine ni de pitressine.

Ils admettent malgré tout qu'elle diffuse secondairement dans d'autres parties de l'hypophyse. Pour Dietel, la colloïde du lobe intermédiaire pénètre dans le lobe postérieur

pour y être ou activée ou transformée par un autre facteur hormonal.

Catherine Veil et Raoul-Michel May ayant pratiqué l'hypophysectomie chez la torpille (*Torpedo marmorata*), poisson ayant l'avantage de présenter deux lobes bien séparés avec un lobe intermédio-postérieur à peu près exclusivement représenté par le lobe intermédiaire, concluent que la pars intermedia joue une rôle considérable dans la coloration de la torpille.

Bayer ayant, dans un envoi de grenouilles, remarqué un sujet de teinte extrêmement claire et ne variant pas, trouva dans son hypophyse une lésion parasitaire kystique ayant détruit exclusivement la pars intermedia et ayant respecté les autres lobes.

Pour Collin, ce sont les cellules primordiales qui élaborent le principe étudié. En effet, l'ablation de la poche de Rathke chez les têtards de Batraciens de 3 à 4 millimètres de longueur, entraîne l'éclaircissement des sujets par contraction des mélanophores; or, à ce stade, l'ébauche buccale n'est formée que de cellules principales. D'autre part, l'absence de pars intermedia chez un certain nombre d'animaux et la parenté morphologique et embryologique de la pars intermedia et du lobe antérieur lui font croire que l'intermédine provient des cellules principales du lobe antérieur, autrement dit des éléments non chromophiles de l'hypophyse.

Il en est de même chez l'homme où, d'après Roth, c'est le lobe antérieur qui est le siège de l'hormone, son action sur les mélanocytes dépassant largement celle du lobe postérieur, la teneur en hormone de la pars intermedia étant négligeable pour les raisons anatomiques que nous connaissons. La teneur est maxima à la partie tout antérieure du lobe antérieur; elle est huit fois plus élevée là qu'en toute autre région.

Par contre, les plus grandes quantités du principe mélanotrope furent extraites d'un petit adénome basophile. Une

tumeur similaire des cellules principales n'en contenait que quelques traces.

De nombreux auteurs se sont efforcés de rechercher l'hormone mélanotrope dans les humeurs et tissus de l'organisme. En raison de la difficulté de ces recherches, nous ne devons pas nous étonner de voir des résultats contradictoires, d'autant que les techniques employées pour déceler ce principe sont fort variables. La plupart se sont servis du test des mélanophores de la grenouille.

Catherine Veil et Michel May (1937) ont utilisé des torpilles et ont pu mettre l'hormone en évidence dans le sang de torpille normale.

L'injection de quelques centimètres cubes de sang de torpilles normales ne fait pas foncer une torpille hypophysectomisée, mais fait noircir des gobies.

Jores (1933) a pratiqué l'extraction de ce principe dans le sang. L'extrait obtenu provoquait l'étalement des mélanocytes. Dietel a confirmé ces résultats.

Zondeck et Krohn ont employé la réaction des érytrophores sur un vairon (*Phoxinus lævis*) pour démontrer la présence d'hormone chromatophore. Quand on injecte un extrait de lobe postérieur d'hypophyse à ce poisson long de 7 à 9 centimètres, on obtient en 1/2 heure une coloration rouge caractéristique au point d'attache des nageoires thoraciques, abdominales et anales. La quantité d'hormone produisant une coloration rouge foncée de 4 à 9 millimètres carrés au point d'attache de la nageoire est désignée comme une unité Phoxinus.

Après analyse des différents lobes de l'hypophyse de bétail, ils ont trouvé que leur teneur en hormones était la suivante :

1° Partie intermédiaire : 80.000 unités Phoxinus par gramme de tissu;

2° Lobe postérieur : 11.904 unités Phoxinus par gramme de tissu;

3° Lobe antérieur : 2.857 unités Phoxinus par gramme de tissu.

Dans la glande du goujon, ils ont trouvé 7 unités Phoxinus; dans celle de la grenouille, 10 unités Phoxinus; dans celle du singe macaque, 1.000 unités Phoxinus, et dans celle de l'homme, 4.000 à 7.000 unités Phoxinus.

Dans les organes, on a pu déceler l'intermédine dans le cœur, le poumon, le foie, les reins, le cerveau et l'œil. Son lieu d'élection serait les parois du 3e ventricule, seul endroit où Zondek affirme l'avoir trouvée.

Collin et Florentin ont traité par la méthode d'extraction de l'intermédine des organes où le procédé de Kiss révèle la présence de neurones viscéro-effecteurs (ganglion de Gasser, ganglion rachidien, chaîne sympathique latéro-vertébrale, myocarde). Ils expérimentèrent chez des animaux normaux chloroformés et saignés. Le produit obtenu ayant été injecté à des grenouilles, le principe mélanophoro-dilatateur s'y est révélé d'une façon inconstante.

Ils ont émis l'hypothèse d'une fonction colloïdopexique des neurones viscéro-effecteurs possédant une forte charge lipidique.

Signalons également qu'il a été trouvé dans la salive de malades atteints de troubles psychiques et dans le colostrum.

Mais c'est l'urine qui a fait l'objet des plus importantes recherches, et si Zondek n'a pu l'y mettre en évidence, même après injection intraveineuse d'intermédine, Collin et Drouet, en utilisant le test du noircissement de la grenouille, l'y ont décelé et en ont déduit la nouvelle méthode de diagnostic d'hyperfonctionnement hypophysaire que nous étudions.

CHAPITRE IV

ACTION DE L'HORMONE MELANOTROPE

Le rôle de l'hypophyse dans la pigmentation nous étant désormais apparu, nous allons nous occuper, dans ce chapitre, du mécanisme physiologique de la diffusion du pigment, en laissant volontairement de côté la question de la mélanogénèse.

Rappelons tout d'abord les éléments histologiques indispensables.

Chez les Batraciens.

La peau des Batraciens comprend des cellules où se forment des pigments. On les appelle cellules pigmentaires ou chromatocytes. D'origine mésenchymateuse, ces éléments se divisent en plusieurs catégories d'après le pigment qu'ils renferment.

Les mélanocytes élaborant de la mélanine, seules cellules qui nous intéressent, et les guaninocytes et iridocytes produisant des pigments puriques.

Les mélanocytes sont des cellules grandes, étoilées, avec de nombreux prolongements rayonnants. Ils se trouvent dans le derme. Le pigment s'observe dans le cytoplasma sous forme de grains réguliers et représente une enclave, c'est-à-dire un produit distinct physiquement et chimiquement du protoplasma qui l'a élaboré.

Quand le mélanocyte inhibé dans son activité se contracte, le pigment devient à peine visible, la peau de la grenouille s'obscurcit.

Quand le mélanocyte est excité, ses arborisations couvrent

une surface importante, la densité du pigment est plus faible, mais la peau s'obscurcit.

Chez les mammifères.

La cellule pigmentaire dermique, si active, du Batracien est représentée chez les Mammifères par des cellules beaucoup moins actives et presque exclusivement épidermiques.

Le pigment, qui est de la mélanine, se trouve contenu sous forme de grains dans les cellules cylindriques de la couche basilaire. Il existe aussi dans des cellules dendritiques, dites cellules de Langhérans, ou encore « mélanocytes épidermiques rameux » (Bloch).

Ceux-ci, plus nombreux dans une peau, en proie à un processus irritatif, étaient considérés par Ranvier comme des cellules migratrices, comme des leucocytes transportés dans l'épiderme. Del Rio Hortega, élève de Cajal, a soutenu leur origine et leur nature conjonctive, tandis que Masson et Pautrier, se basant sur le rôle qu'ils ont dans la nutrition du derme et de l'épiderme aux deux étages de la peau, en ont fait une localisation cutanée du système réticulo-endothélial.

Pour Vilter, ces mélanocytes sont les éléments principaux de la mélanogénèse chez l'homme. Il a noté, de plus, l'identité des mélanocytes épidermiques des Mammifères et ceux du derme des Batraciens, aussi bien par leur ressemblance anatomique que par leur réaction fonctionnelle analogue.

C'est ainsi que la section du sympathique chez le lapin entraîne dans la zone innervée une hyperpigmentation par diminution du tonus sympathique constricteur; à l'opposé, une greffe hypophysaire chez le cobaye castré provoque une hyperpigmentation locale. Il en est de même de la présence de poudre hypophysaire placée dans un sac en colloïdion et mis sous la peau.

Vernes a montré que si, chez les Batraciens, l'hormone mélanotrope provoquait une phase aiguë due à l'expansion

des ramifications des mélanocytes et une phase lente due à l'augmentation du métabolisme pigmentaire et à la migration des ramifications surchargées de pigments vers l'épiderme, chez les Mammifères on ne constatait que l'action lente, car les mélanocytes sont situés dans l'épiderme.

Les pigments des poils sont également contenus dans des éléments épithéliaux; ils seraient à l'état granuleux lorsque la coloration est noire ou brune, à l'état diffus lorsque la coloration est rousse ou blonde.

Enfin, il existe chez l'homme quelques éléments pigmentaires qui ont la même origine mésenchymateuse que ceux de la grenouille.

Il s'agit, au niveau de la peau, de certains nævi bleus ou taches ardoisées lenticulaires apparaissant à la face dans l'enfance et de la tache mongolique, qui constitue une zone pigmentaire localisée dans la zone sacro-coccygienne de tous les nouveau-nés japonais et mongols et de quelques enfants européens.

Au niveau des yeux, la choroïde et l'iris présentent également des mélanocytes mésenchymateux. Pour ces derniers, si l'action de l'hypophyse est très mal connue, on ne peut cependant ne pas être frappé par le fait que la coloration de l'iris oculaire est généralement en rapport avec celle des poils, et que chez de nombreux Invertébrés les organes visuels ne se signalent à l'attention que par leur pigmentation plus dense.

Mécanisme des déplacements pigmentaires et action de l'hormone.

Le mécanisme des déplacements pigmentaires a été interprété de différentes façons. Pour certains, la cellule est fixe et ses prolongements ont une forme déterminée invariable. Les grains de pigments sont animés de mouvements propres se déplaçant du centre vers la périphérie, de telle sorte que dans la phase de rétraction les prolongements sont vides.

Pour d'autres, la cellule rétracte ou étale ses prolongements périphériques, le pigment étant entraîné dans ces mouvements.

Spaeth a admis que les chromatocytes étaient capables de mouvements, tout comme les cellules musculaires lisses auxquelles on pourrait les assimiler. Shen les reconnaît également comme un type de cellules musculaires lisses en raison du comportement étonnamment semblable du mélanocyte et de la musculature involontaire, en ce qui concerne les propriétés de contraction, la sensibilité aux médicaments, l'innervation sympathique, la faculté de maintenir un état de tonus accru pendant une période prolongée, la réaction à des doses mesurées de radiation ultra-violette et l'infatigabilité après un exercice exceptionnel et très prolongé.

Un autre problème très important est celui du facteur déterminant ces déplacements. André Dreyfus, élève de M. Champy, a émis certaines objections à la théorie neuro-humorale de l'action des hormones. Cette théorie envisage que toute excitation nerveuse produit une modification humorale d'ordre chimique. L'action du nerf se résumerait à cette modification.

Etudiant l'innervation sympathique normale de la queue de têtard et l'innervation de la plume de coq, il est amené à conclure que si un hormone n'agit pas toujours sur une cellule donnée, celle-ci n'est sensible à cette action que pour autant qu'elle y est sollicitée par une action nerveuse. Dans la plume de coq, les hormones agissent sur la pigmentation pendant le peu de temps où il existe un contact entre les chromatophores et les filets sympathiques.

Veil et Mlle Luxembourg ont montré l'action de l'adrénaline sur le mélanophore isolé de l'écaille de poisson, mais il n'est pas prouvé que l'hormone, mise directement en présence de la cellule, agisse sur celle-ci sans intermédiaire, car il existe fréquemment une cellule nerveuse sympathique juxta-terminale, et ainsi un mélanophore peut être innervé, bien qu'isolé en apparence.

Il en est de même pour les chromatophores de la crevette, qui sont dépourvus de terminaison nerveuse.

En réalité, dans la plupart des cas, la cellule est en relation avec des nerfs pigmento-moteurs d'origine sympathique.

Le mécanisme de l'action hormonale admet, en somme, plusieurs hypothèses.

Pour Zondek, les nerfs sympathiques et parasympathiques assureraient à la membrane cellulaire un certain équilibre ionique qui permettrait ou non la pénétration de l'hormone.

L'action hormonale se ferait ainsi sentir au point exactement nécessaire. Cette théorie s'appuie sur un certain nombre de faits, tels que la plus grande sensibilité à la thyroxine des tissus basedowiens (chez ces malades, le sympathique est déréglé), et sur l'effet de l'adrénaline sur le cœur, variable selon l'état du vague ou du sympathique.

Une seconde hypothèse fait appel aux théories neuro-humorales que nous connaissons déjà.

Les expériences de Parker et de Veil viennent à l'appui de ces théories. Elles montrent que l'excitation du nerf n'est pas spécifique, qu'il obéit aussi bien à l'excitation de l'adrénaline qu'à celle du courant électrique, du potassium, etc., et que les poisons du nerf, l'ergotamine par exemple, sont susceptibles d'inverser l'action de l'adrénaline.

A ces conceptions, Dreyfuss apporte quelques correctifs. Il pense que si certains nerfs sont sensibles à l'action hormonale, d'autres ne le sont pas, et qu'il existe des relais nerveux périphériques expliquant la distribution régionale de la sensibilité des cellules à l'action hormonale.

CHAPITRE V

SPECIFICITE DE LA REACTION DES MELANOPHORES CHEZ LA GRENOUILLE

AGENTS AYANT UNE ACTION SUR LES MELANOCYTES

La question de la spécificité de la réaction des mélanophores se posa dès la découverte d'un nombre très important de substances susceptibles de provoquer la dilatation des mélanocytes. C'est pourquoi, comme nous l'avons déjà signalé, Zondek et Krohn, dès 1932, abandonnant la grenouille, prétendirent que seule la dilatation des érytrophores observée chez le vairon *Phoxinus lævis* avait une valeur spécifique comme test de l'intermédine, car, contrairement aux mélanocytes, les érythrophores n'obéissaient qu'à des influences hormonales. Nous savons aujourd'hui ce que l'on peut penser d'une pareille hypothèse. Toujours est-il que l'injection de produits hypophysaires provoque l'apparition d'une robe de noces chez le vairon. Les érytrophores sur les nageoires ventrales et dorsales s'étendent.

Pour Jores et Lenssen, ces deux tests sont fort différents. La réaction érytrophorique serait sous la dépendance du prolan.

Il existe, en effet, une dissociation des effets mélanophoriques et érytrophoriques provoquée par les substances post-hypophysaires.

Une injection de pitressine à un vairon ayant ses mélanophores contractés (gris vert) provoque l'apparition d'une robe de noces très nette, alors que les mélanophores restent

contractés. La compression de la région hypophysaire d'un vairon à robes de noces naturelle avec expansion des mélanophores, entraîne une forte diminution de l'intensité de la couleur de la robe de noces, mais n'a aucune action sur les mélanophores. Par contre, l'adrénaline agit d'une façon uniforme en contractant aussi bien les mélanophores que les érytrophores.

Stutinsky dénie toute spécificité au test des érytrophores n'ayant pu obtenir la réaction chez certains poissons femelles ni avec des extraits hypophysaires, et cela malgré l'importance des doses, ni avec d'autres substances.

Malgré ces objections, Zondek semble être resté sur ses positions, et de nombreux auteurs avec lui attachent toujours une valeur à la réaction.

Mandelstamm a décrit une méthode de diagnostic précoce de la grossesse basée sur la dilatation des mélanocytes chez la bouvière (*Gastrosteus*). En France, à la suite des travaux de Catherine Veil, Binet, Jean Vernes, Mlle Luxembourg a étudié, dans sa thèse inaugurale, les mélanocytes de l'écaille isolée du cyprin bronzé (*Garassius vulgaris* Nilss) dans la grossesse.

Sans vouloir trancher d'une manière définitive la question de la spécificité de ce test, nous allons nous occuper des substances susceptibles de provoquer la mélanophoro-dilatation chez la grenouille.

Stutinsky a montré qu'une injection de 1 cm^3 d'extrait Choay placentaire, orchitique, ovarien, thyroïdien, mais aussi myocardique, et surtout du sérum sanguin, provoque une réaction positive « comparable, bien que de moindre durée, à celle obtenue avec des extraits hypophysaires ». Devant ces constatations troublantes, qui semblaient enlever beaucoup de crédit à la réaction, Collin et Drouet ont repris ces expériences et soutiennent sa spécificité en montrant que la mélanophoro-dilatation est 200.000 fois plus faible avec ces substances qu'avec la post-hypophyse. D'autre part, il n'y a pas décharge dans l'organisme du principe étudié

sous l'influence des extraits divers utilisés puisque l'extrait de corps jaune Choay provoque l'expansion des mélanocytes *in vitro* sous la peau isolée.

Si donc les extraits de certaines glandes sont susceptibles de renfermer une faible proportion d'un principe mélanophoro-dilatateur, les résultats sont différents selon la marque du produit, mais, fait important, toutes les glandes où ce principe a été trouvé sont en liaison hormonale avec l'hypophyse. Ceci pourrait expliquer son accumulation dans ces tissus.

Poursuivant leurs recherches, ils ont obtenu une réaction positive avec les extraits totaux anté et post-hypophysaires du commerce, les extraits contenant la vasopressine, l'intermédine de Zondek ou l'hormone thyréotrope; ils n'ont pas eu de réaction avec les extraits contenant le principe gonadotrope et ocytocique.

Ils ont conclu, de ces séries d'expériences, que le principe mélanophoro-dilatateur attaché aux produits post et préhypophysaires permettait de penser que la réaction obtenue à partir des urines réalisait un test pratique de suractivité de la glande.

Il nous paraît plutôt que ces travaux mettent en lumière la difficulté de trancher la question de l'identité de l'intermédine et du principe mélanophoro-dilatateur trouvé dans les urines.

I. — *Action pharmacologique de certaines substances sur la coloration des grenouilles.*

La majorité des auteurs recherchant les actions pharmacologiques sur les mélanocytes de grenouilles pensent que, en dehors de quelques substances possédant un effet direct ou périphérique sur les cellules pigmentaires, la plupart influencent l'activité des mélanocytes par une action centrale au moyen d'une intervention du système nerveux.

C'est ainsi qu'on a divisé les agents chimiques en deux classes :

a) les substances sympathico-mimétiques, stimulant le système nerveux sympathique et provoquant la contraction des mélanocytes;

b) les substances sympathico-paralytiques supprimant ou paralysant le système nerveux et provoquant l'expansion des mélanocytes.

Malheureusement, dès qu'on entreprend une comparaison entre les effets sur les grenouilles normales et les grenouilles hypophysectomisées, la validité d'un semblable point de vue est loin d'être convaincante. T. C. R. Shen, dans son travail *Sur la pharmacologie des mélanophores chez la grenouille* (*Rana temporaria*), a étudié le rôle joué par l'hypophyse dans l'influence d'un certain nombre de produits sur la cellule pigmentaire. Après avoir rappelé que Hogben et Winton montrèrent les premiers qu'en dehors de l'extrait pituitaire l'apocodéine et la nicotine à des doses suffisantes pour causer la paralysie motrice sont capables de provoquer l'expansion mélanophorique chez la grenouille normale claire et aussi chez les animaux hypohysectomisés, à condition de tenir ces derniers dans une ambiance froide, humide et sombre, l'auteur étudie chez la grenouille normale et hyposectomisée l'action des drogues suivantes : pipéridino-méthyl-3-benzodoxiane (F 933), diéthylaminométhyl-3-benzodoxiane (F 883), chloralosane, nicotine, yohimbine, sulfate d'atropine, tartrate d'ergotamine-nitrate de strychnine-chloroforme-éther-nitrite d'amyle-lobéline-éphétonine et basergine.

A. — Les mélanocytes étudiés sur les grenouilles intactes ou hypophysectomisées ont répondu habituellement à l'adrénaline par une expansion, à condition qu'elles aient été préalablement injectées d'une dose appropriée de F 933, F 883, de yohimbine ou d'ergotamine.

La nicotine administrée à un animal normal provoque l'assombrissement de la peau après une pâleur primitive passagère.

Pour l'auteur, dans l'action de ces drogues, le système nerveux paraît jouer un rôle insignifiant, car si l'on admet que le noircissement de la grenouille est dû à la paralysie du système nerveux sympathique, deux faits restent inexplicables :

1° La réaction tout à fait normale à la stimulation faradique des nerfs pigmento-moteurs de la grenouille intacte dioxanisée;

2° Le noircissement des grenouilles claires par F 933, F 883, chloralosane, yohimbine, nicotine, lobéline, éphétonine, basergine, qui ne peut pas être reproduit chez les animaux hypophysectomisés, où tout le système nerveux est cependant intact.

La présence de l'hypophyse est nécessaire. Le rétablissement de l'effet de la drogue sur l'animal hypophysectomisé par l'injection d' « hypophysine » ne laisse aucun doute à cet égard.

L'hormone du lobe neuro-intermédiaire de la glande pituitaire est un facteur indispensable pour l'action normale de ces substances.

B. — Le chloroforme, l'éther, le nitrite d'amyle et la strychnine peuvent probablement agir directement sur le protoplasma des cellules pigmentaires de manière à disperser les grains de pigment, puisqu'ils sont efficaces à la fois sur les grenouilles normales et hypophysectomisées.

En ce qui concerne les substances contractant les mélanocytes, T. C. R. Shen a constaté que même si l'effet est transitoire et léger l'action normale des drogues telles que l'atropine et l'ergotamine est définitivement inversée chez les animaux hypophysectomisés.

Pour que l'action mélanophoro-constrictive normale de ces substances puisse être obtenue, la présence soit de la glande, soit de l'extrait glandulaire, est nécessaire.

Il paraît donc que l'effet d'expansion des mélanocytes par ces substances sur les cellules pigmentaires privées de l'hor-

mone hypophysaire peut être dû à l'action directe des drogues sur le protoplasma des cellules, tandis que leur action mélanophoro-constrictive sur les grenouilles sombres normales ou sur les grenouilles hypophysectomisées injectées d'« hypophysine » peut être considérée comme le résultat final de l'interéaction de l'hormone et de la drogue sur les cellules pigmentaires.

L'action de nombreuses autres substances a été étudiée :

— Les Barbituriques : barbital sodique (véronal), phénobarbital sodique (luminal), l'acide diallybarbiturique (dial), l'acide allysopropylbarbiturique (numal), provoquent une expansion intense et prolongée des mélanocytes, mais nécessitent la présence de l'hypophyse, sinon ils n'agissent pas.

— L'acétylcholine noircit la grenouille normale. Ce noircissement est très faible chez la grenouille hypophysectomisée.

— Le pentaméthylénététrazol (cardiazol) chez la grenouille foncée et adaptée à l'obscurité déclenche une contraction des mélanocytes et au contraire une expansion chez la grenouille pâle et adaptée à la lumière.

Ce produit agit sur la peau isolée et sans l'intermédiaire de l'hypophyse. On sait à ce propos que lorsqu'on recherche la réaction sur la peau isolée de grenouille, il faut se souvenir que, dès que les solutions employées passent le point neutre et deviennent acides, l'expansion se produit même en l'absence du principe spécifique.

Le cardiazol détermine donc une contraction des mélanocytes dilatés et une expansion de ceux qui sont contractés. Le même phénomène est observé avec le sympathol et l'oxyphénylisopropylméthylamine (véritol).

Tout récemment, T. C. R. Shen (juin 1938), poursuivant ses recherches sur le mécanisme de l'intervention hypophysaire, a montré que de nombreux produits mis directement au contact de la glande provoquaient l'expansion des mélanocytes à des doses vingt fois plus petites que celles qu'il aurait fallu injecter dans le sac endolymphatique de la grenouille.

Ces résultats lui permettent de conclure que « les dérivés du dioxane — les barbituriques, la nicotine, la yohimbine, le chloralosane, la coryanthine et le gravitol — agissent par leur action centrale stimulante de la sécrétion ou de l'excrétion de l'hormone mélanophorique (intermédine) de l'hypophyse. Cette action stimulante centrale de l'hypophyse peut être soit directe, soit indirecte ».

II. — *Influence de la lumière sur les Mélanocytes.*

On connaît depuis longtemps la faculté de certains animaux à harmoniser leur livrée avec le milieu qui les entoure. La grenouille présente cette adaptation chromatique.

Une grenouille noire posée sur fond clair pâlit très rapidement. Ce pâlissement serait dû, d'après Hogben, à la libération, par la pars tuberalis, sous l'action de la lumière, d'une hormone constrictive. Ce n'est là qu'une hypothèse.

Inversement, une grenouille claire placée sur fond noir brunit en quinze à vingt minutes.

Kolle et Rodewald (1933) ont étudié l'influence de la lumière sur l'activité hypophysaire de la grenouille (*Rana temporaria*) manifestée par le fonctionnement des mélanocytes.

a) Une grenouille moyennement colorée est placée dans une atmosphère de lumière, elle présente une légère pigmentation. Après extirpation de l'hypophyse, la grenouille devient claire, mais si on injecte à cette même grenouille sa propre hypophyse elle reprend sa coloration extrêmement foncée.

L'étude histologique de la glande ainsi illuminée a révélé une diminution des cellules éosinophiles et une augmentation des cellules chromophobes à tendance basophile.

b) A des grenouilles maintenues à l'obscurité, on pratique l'extirpation de l'hypophyse à une faible lumière rouge; si

on lui injecte sa propre hypophyse, la grenouille ne modifie pas sa couleur. Elle reste claire.

Florentin et Stutinsky ont montré que l'hypophyse présentait, dans ces conditions, des modifications très importantes caractérisées par une disparition des cellules chromophobes, remplacées par une chromophilie généralisée avec éosinophilie prédominante.

Les cellules polyédriques, allongées, à tendance basophile de la pars intermedia, augmentent de volume et se vacuolisent.

L'action mélanophorique ne se manifeste donc pas à l'obscurité, elle n'apparaît que sous l'influence de la lumière.

c) A une grenouille placée à la lumière, mais ayant les yeux obturés, enlevons l'hypophyse. Si nous l'injectons à une autre grenouille, il n'y aura pas de noircissement, car ce sont les yeux qui interviennent pour la transmission de l'action de la lumière sur l'hypophyse.

d) Si maintenant nous énucléons des yeux et extirpons l'hypophyse à une grenouille maintenue à la lumière, nous obtiendrons un noircissement par injection de la glande à une autre grenouille.

Au contraire, si nous nous servons d'une grenouille énucléée et maintenue à l'obscurité, nous n'aurons aucun résultat, car son hypophyse sera inactive.

C'est donc par le nerf optique que se fait la conduction de l'action de la lumière à l'hypophyse.

Depuis les communications de Jacques Benoit, nous savons que la lumière joue un rôle semblable en ce qui concerne l'action gonadotrope de l'hypophyse. Dans trois séries d'expériences désormais classiques, il a démontré le rôle de la lumière sur la croissance saisonnière des testicules de canard et mit ainsi en évidence l'existence d'un arc réflexe partant de la rétine pour aboutir à l'hypophyse.

Laruelle, à la XIV[e] Réunion neurologique internationale de la Société de neurologie de Paris (1934), l'a minutieusement décrit.

Les voies effectrices sont constituées par :

— le faisceau supra-optico-hypophysaire issu du noyau supra-optique;

— le faisceau paraventriculo-hypophysaire issu du noyau paraventriculaire;

— le faisceau tubéro-basal hypophysaire issu des noyaux latéro-basaux du tuber;

— des fibres issues de la substance grise centrale.

Ces fibres provoquent une réponse de la glande pituitaire à des excitations arrivant aux noyaux de l'hypothalamus.

Les voies afférentes ont été décrites par le Professeur Rémy Collin (1936). Il a constaté chez le cobaye nouveau-né, ayant le chiasma et les bandelettes optiques pratiquement situés dans un même plan frontal des collatérales se séparant des fibres optiques pour pénétrer dans l'hypothalamus, mettant ainsi en relation les cellules ganglionnaires de la rétine avec le corps des nèurones supra-optiques.

Il existe donc une voie réflexe courte ayant pour point de départ la rétine et aboutissant à l'hypophyse avec relai au centre supra-optique de l'hypothalamus.

On connaît de plus, aujourd'hui, les relations de l'organe olfactif et de l'hypophyse, ainsi que le rôle des excitants olfactifs dans la vie sexuelle. Aussi est-il permis de penser que certaines excitations olfactives peuvent libérer l'hormone mélanotrope.

On peut admettre de même une interrelation des phénomènes pigmentaires et sexuels. Chez les Batraciens, les Poissons, chez de nombreux Oiseaux, la parure nuptiale d'ordre pigmentaire est liée à l'activité des gonades commandée par l'hypophyse. La photo-sensibilisation de l'hypophyse est responsable de l'effet sur les gonades et de la pigmentation spéciale. Giesberg ayant injecté de l'hormone sexuelle mâle à des vairons n'a pas obtenu la robe de noces.

Le froid et l'humidité auraient également une action dilatatrice sur les mélanocytes.

Nous voyons donc que si la réaction des mélanophores est, à n'en pas douter, soumise à un contrôle organique interne, elle est soumise aussi à un nombre considérable d'influences extérieures.

L'hypophyse et la peau réagissent avec trop de susceptibilité à des stimulus nerveux ou des réflexes d'origine visuelle, olfactive ou sexuelle; le système nerveux est d'autre part lié à de trop nombreuses influences d'ordre chimique pour que nous puissions considérer le test de Collin et Drouet, dans sa technique actuelle, comme spécifique.

CHAPITRE VI

APPLICATION CLINIQUE DU TEST DES MELANOPHORES

Nous allons entreprendre dans ce chapitre une revue des cas cliniques, dans lesquels la recherche de la réaction des mélanophores a été pratiquée.

Tout d'abord, la réaction ne se produit pas avec toutes les urines, elle est négative si l'on s'adresse aux sujets sains des deux sexes ou aux malades atteints d'artérite, de diabète, de bacillose, de néphrite œdémateuse et de tumeurs de la région infundibulo-tubérienne.

Dans la maladie d'Addison, Collin et Drouet l'ont trouvée négative, contrairement à Sarric, Servantie, Lafont.

Elle s'est révélée positive chez plusieurs femmes la veille ou le jour des règles et chez quelques femmes en bonne santé apparente. Dans le cas de tumeurs de l'hypophyse, les résultats ont été inconstants, mais les malades dont nous possédons les observations étaient en cours de traitement par radiothérapie hypophysaire pénétrante.

Drouet, Mathieu et L. Collesson ont trouvé en utilisant la grenouille, et dans les cas positifs le vairon, l'élimination d'un principe hypophysaire chez 13 migraineux sur 15 observés. Il s'agissait de migraines vraies avec habituellement légère insuffisance hépatique, douleur unilatérale durant de trois à vingt-quatre ou quarante-huit heures, accompagnées de vomissements ou de nausées et de photophobie.

Chez un malade, les champs visuels examinés ont été trouvés normaux, puis rétrécis globalement au cours de l'accès. Ils déduisirent de leurs observations qu'au milieu de facteurs pathogéniques divers, l'hyperfonctionnement hypo-

physaire doit jouer un rôle, hypothèse déjà soutenue par Fisher et Hodges. Pour nos auteurs, cette participation se bornerait à une augmentation passagère de la glande due à la congestion de cet organe.

Comme conséquence thérapeutique, Bouveyran obtient d'heureux résultats en employant pour certaines migraines des extraits hypophysaires. Jeines Henrikoen, d'Oslo, rapporte de nombreuses guérisons par injection intraveineuse de « pituitrine ». Carnot, Caroli, Cachera, obtiennent de bons effets de l'extrait posthypophysaire, alors que Riley, Brikner et Kurzrok déclenchèrent des crises en se servant d'une préparation à base de prolan (Follutéine).

Dans la maladie de Basedow, Drouet a constaté des phases positives alternant avec des phases négatives chez 10 malades, dont 3 sur 6 examinés présentaient un rétrécissement du champ visuel. Il admet donc que la maladie de Basedow est un syndrome d'hyperpituitarisme et d'hyperthyroïdie, l'hyperpituitarisme déclenchant l'hyperthyroïdie. Le syndrome para-basedowien comporterait, au contraire, de l'hyperpituitarisme, mais pas d'hyperthyroïdie.

Il trouve des arguments dans l'hyperplasie hypophysaire succédant à la suppression de la thyroïde; dans l'existence de la thyréo-stimuline découverte par Aron, dans la coexistence de faits cliniques tels que l'hypertension artérielle, la glycosurie, le rétrécissement du champ visuel. L'épreuve de la thyréo-stimuline est négative, car pour Aron la sécrétion excessive du produit thyroïdien inhiberait la sécrétion hypophysaire, ou bien pour Drouet « son action (dans la réaction) serait contrecarrée par celle de l'hormone thyroïdienne que contient aussi l'urine ». Enfin autre argument thérapeutique de valeur, dans certains cas, la seule radiothérapie pénétrante de l'hypophyse est susceptible de ramener le métabolisme basal vers la normale.

Maranon ne peut admettre l'origine systématiquement hypophysaire de l'hyperthyroïdisme. En effet, dans l'hyper-

pituitarisme (acromégalie, gigantisme, adénome basophile), il est extrêmement rare de trouver des signes d'hyperthyroïdie. Il est significatif que dans l'acromégalie où il ne s'agit pas de l'excès d'une seule hormone comme dans le gigantisme, mais d'altérations diverses (croissances génitales, métabolisme...), la thyroïde ne soit pas touchée. Le métabolisme basal élevé que l'on trouve quelquefois dans cette affection s'explique par l'activité intense des tissus en état anormal de croissance. S'il n'est pas douteux que l'excitation des centres neuro-végétatifs voisins de l'hypophyse est susceptible de déterminer certains signes neuro-végétatifs de la maladie de Basedow, comme tendrait à le prouver la production expérimentale, d'ailleurs inconstante de l'exophtalmie par l'injection d'hormone thyréotrope, il paraît bien à l'auteur que la majorité des cas d'hyperthyroïdisme a une origine primitivement thyroïdienne, d'autant que « les cas d'amélioration ou de guérison de l'hyperthyroïdisme par irradiation hypophysaire, observés par Drouet et d'autres auteurs, n'ont pas été confirmés par sa propre expérience ».

On a encore recherché la présence du principe mélanophoro-dilatateur dans toute une série d'affections, mais il était naturel depuis que nous connaissons le rôle de cette hormone dans la pigmentation qu'on ait essayé de la déceler dans les altérations pigmentaires.

Déjà Sézary, en 1921, relevant la remarque de Cushing sur la fréquence de la pigmentation dans les tumeurs de l'hypophyse attribué en raison d'une légère asthénie, et d'une hypotension artérielle à une insuffisance surrénale, pensait que son domaine avait été démesurément agrandi. La coloration bronzée de la peau est dans ces états totalement différente de celle observée dans la maladie d'Addison.

Pende et Maranon, faisant observer la fréquence avec laquelle les acromégales sont bruns, montrent qu'il s'agit très certainement d'une hyperpigmentation hypophysaire, l'autopsie permettant de déceler des lésions d'hyperpituitarisme.

Dans ces cas, la réaction des mélanophores s'est montrée positive. Il en est de même pour la grossesse où le masque gravidique, la ligne brune abdominale due à la surcharge en mélanine des cellules épidermiques paraissent être sous la dépendance de la suractivité hypophysaire. Pende a signalé une augmentation frappante de l'activité du lobe moyen de la chatte gravide coïncidant avec une élimination considérables d'hormones par les urines.

Nous n'avons point trouvé de résultats de ce test pratiqué à la puberté, époque de la pigmentation de la région génitale et de l'aréole des mamelons, phénomène qui fait défaut dans l'infantilisme.

Par contre, la réaction a été trouvée négative dans le syndrome adiposo-génital, le nanisme et le diabète insipide. On sait que des troubles d'insuffisance pigmentaire, le vitiligo particulièrement, coexistent très souvent avec les syndromes d'insuffisance hypophysaire. Watrin a rapporté récemment le cas d'un arrêt de dépigmentation partielle de plaques décolorées par l'injection de lobe postérieur d'hypophyse.

Signalons que B. Zondek a trouvé la même teneur en intermédine, dans trois hypophyses de nègres, que dans les glandes d'homme blanc. Cushing insiste d'ailleurs sur le fait que les noirs sont réputés exempts de perturbations endocriniennes.

E. Ledoux et P. Baufle ont attiré l'attention, il y a peu de temps, sur le rôle de l'hypophyse dans la pathogénie de la cirrhose bronzée. Ils rappellent qu'à l'hépatomégalie, à la mélanodermie et parfois au diabète se sont intégrés des syndromes qui accompagnent fréquemment cette affection. Depuis l'observation de MM. Besançon, de Cennes et Oumansky (mai 1932), on a signalé de nombreux cas accompagnés d'infantilisme réversif avec atrophie testiculaire, déficience des fonctions génitales et disparition des caractères sexuels. Le diabète était, au contraire, très souvent insulinorésistant ou prédisposait aux accidents d'hypoglycémie. Or,

ces troubles d'hypopituitarisme cadrent très mal avec une origine hypophysaire de la pigmentation observée. Cependant certains cas ont été publiés depuis, en faveur de troubles d'hyperfonctionnement hypophysaire (diabète bronzé insulino-résistant avec acromégalie). Le Professeur Carnot a rapporté une observation d'un malade présentant une cirrhose pigmentaire avec des altérations pluriglandulaires extrêmement touffues, mélange de déficience génitale, acromégalie et polyurie sans altération nette ou augmentation de volume de la selle turcique. Depuis, le même auteur et J. Caroli ont observé un malade atteint de diabète bronzé devenu insulino-résistant, présentant des signes d'acromégalie et dont l'autopsie a permis de trouver une hypertrophie particulière de la glande pituitaire avec hyperéosinophilie cellulaire diffuse.

Dans les urines de quatre malades, le test des mélanophores a été trouvé d'autant plus positif que la mélanodermie était plus intense.

Il semble que l'on ne puisse encore tirer des conclusions de ces faits pour expliquer la nature des cirrhoses bronzées, mais, sans mettre en doute la participation surrénale, on s'oriente désormais dans le sens d'une pathogénie dysendocrinienne, et cela parce que nous ignorons à peu près tout de l'action de l'hypophyse sur les pigments ferrugineux, qui tiennent une si grande place dans cette classe de cirrhose pigmentaire.

On s'est particulièrement attaché depuis quelque temps à rechercher les relations entre l'hypophyse et l'œil. C'est la rétine pigmentaire qui a fait l'objet de nombreux travaux. Elle enveloppe extérieurement la rétine visuelle et se continue en avant avec la couche externe des procès ciliaires et de l'épithélium postérieur de l'iris. Cette membrane épithéliale renferme un pigment qui est une mélanine. Les articles externes des cônes et bâtonnets s'engagent entre les franges mélanifères de la rétine pigmentaire et sont séparés par ces

prolongements colorés qui les enveloppent plus ou moins complètement.

Cette rétine pigmentaire a un rôle nourricier et un rôle protecteur par le déplacement de pigments dans les franges. Des expériences très curieuses ont établi les modifications de la rétine pigmentaire sous l'influence de l'intermédine. Chen et Lim ont montré, dès 1926, que les injections de pituitrine à des crapauds amenaient un déplacement du pigment rétinien caractéristique de l'adaptation à l'obscurité. Chez l'homme, l'instillation oculaire d'intermédine accélérerait l'adaptation à l'obscurité.

L'action de l'intermédine sur les animaux obscurés montre qu'il y a un rapport inversé entre les chromatophores cutanés et rétiniens, l'intermédine exagérerait la position d'obscuration du pigment rétinien. Inversement chez les animaux obscurés et remis immédiatement à la lumière, elle entrave dans une certaine mesure le retour du pigment à la position de lumière. Chez les animaux placés à la lumière du jour, elle provoque une rétraction manifeste du pigment rétinien.

Alors que l'intermédine *étale* les chromatocytes de la peau et *contracte* ceux de la rétine, l'adrénaline paraît antagoniste au niveau des chromatocytes rétiniens et cutanés; une injection de 0 mg. 5 d'adrénaline à une grenouille obscurée depuis quarante-huit heures, provoque un étalement total du pigment rétinien et réalise dans l'obscurité la structure observée à la lumière. A la suite de ces travaux, on a voulu mettre sous la dépendance de l'hypophyse l'adaptation à l'obscurité et l'héméralopie.

Dubois-Poulsen, expérimentant sur les franges de l'épithélium pigmentaire de la grenouille et recherchant le mode d'action de l'extrait hypophysaire et de l'adrénaline, a infirmé ses résultats. L'adrénaline et l'hypophyse agiraient d'une façon à peu près comparable sur les éléments pigmentaires de la rétine et sur les éléments pigmentaires cutanés.

Prosper Veil, après hypophysectomie chez certains pois-

sons, a obtenu une décoloration de l'iris, recoloré par l'injection d'extrait hypophysaire.

Très peu de recherches du principe mélanophoro-dilatateur ont été faites dans les affections de l'œil; cependant Drouet a trouvé la réaction positive chez un malade ayant présenté une hémorragie rétinienne.

Dor attribue dans la myopie un rôle à l'hypophyse en raison des lésions spéciales de l'épithélium pigmentaire.

DEUXIÈME PARTIE

EXPÉRIMENTATIONS PERSONNELLES

I. — *RECHERCHES*

INDEX MELANOPHORIQUE

C'est à la lumière de ces récents travaux que nous nous sommes proposé de contrôler la valeur du test de Collin et Drouet.

L'appréciation du noircissement ou de l'éclaircissement de la grenouille nous a révélé tout d'abord une première difficulté. Le degré de changement de coloration d'une grenouille claire injectée d'urine et placée sur fond blanc est extrêmement délicat à reconnaître et est très souvent, l'expérience nous l'a montré, l'occasion de divergence de vue et de discussion. Dépendant trop de facteurs personnels, la méthode est par cela même imparfaite.

Il est donc nécessaire avant toute autre chose d'être en possession d'un moyen absolument objectif nous permettant de suivre l'évolution de la pigmentation.

Hogben et Slome ont apporté la solution de ce problème en établissant un « index mélanophorique ».

Ces auteurs observent non seulement les modifications macroscopiques de la teinte de la grenouille après l'injection d'une substance capable de la faire noircir, mais suivent à la loupe les modifications de forme des mélanocytes.

Nous savons que ces cellules se rétractent ou se dilatent.

La rétraction correspond à l'éclaircissement, l'expansion au noircissement.

Nous avons reproduit dans la figure 4 l'index mélanophorique. Dans les trois microphotos le précédant, nous voyons ces cellules aux différents stades correspondant à ce schéma.

Le n° 1 représente la rétraction la plus importante de la cellule; celle-ci est arrondie, régulière. C'est ce que l'on obtient après injection d'adrénaline ou après hypophysectomie.

Au stade 2, la cellule n'est plus uniformément arrondie, des expansions se dessinent, déjà plus marquées au stade 3.

Le n° 4 nous montre un mélanocyte avec de nombreux filaments ramifiés partant du corps de la cellule.

Au stade 5, la cellule s'est complètement étalée en de longues et fines arborescences. C'est l'expansion extrême qui fait suite à une injection d'intermédine ou à un séjour de la grenouille sur fond noir pendant 30 à 45 minutes.

Dans le noircissement d'une grenouille claire, le mélanocyte passe par ces diverses phases.

Pour observer ce changement de forme des cellules, nous avons examiné à la loupe binoculaire la membrane interdigitale des pattes postérieures de grenouille.

CHOIX DES GRENOUILLES

Il existe dans notre région deux principales espèces de grenouille :

1° La *Rana esculanta*, ou grenouille verte, de couleur verte ou gris foncé, d'un poids moyen de 10 à 75 grammes et tachetée de larges plaques noires sur la partie dorsale et ventrale.

2° La *Rana temporaria*, dite rainette rousse, ordinairement plus petite, d'un poids moyen de 10 à 45 grammes, de couleur marron, mais beaucoup plus claire que la précédente. C'est probablement la raison du choix de cette espèce par Collin et Drouet pour la pratique du test des mélanophores,

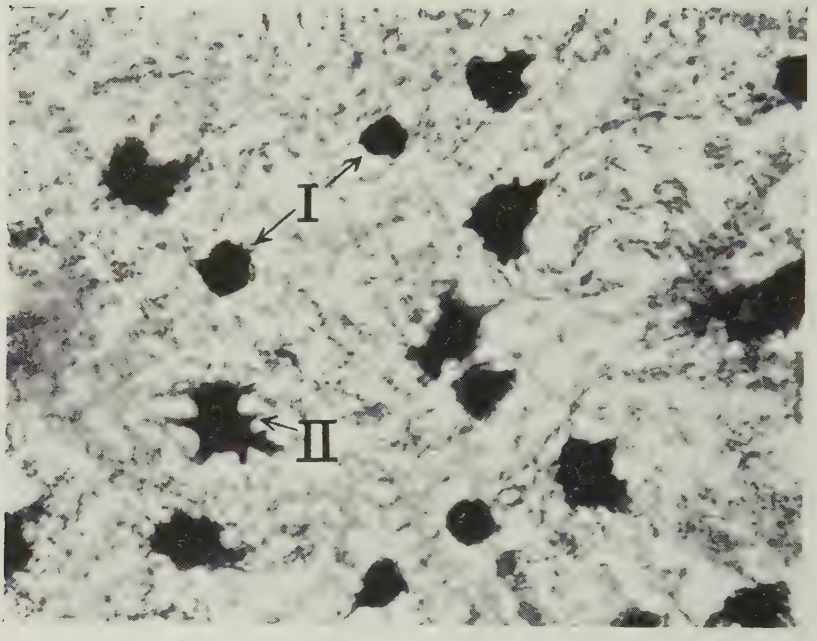


Fig. 1. - Mélanocytes n° 1 (rétraction complète) et mélanocytes n° 2 (Grossissement : 250 diamètres).

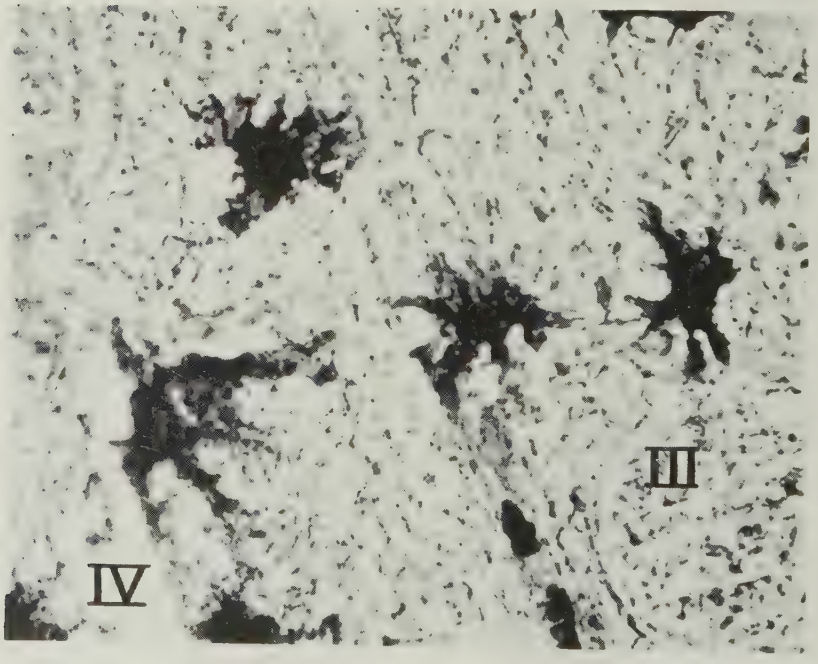


Fig. 2. — Mélanocytes nos 3 et 4 (Grossissement : 250 diamètres).

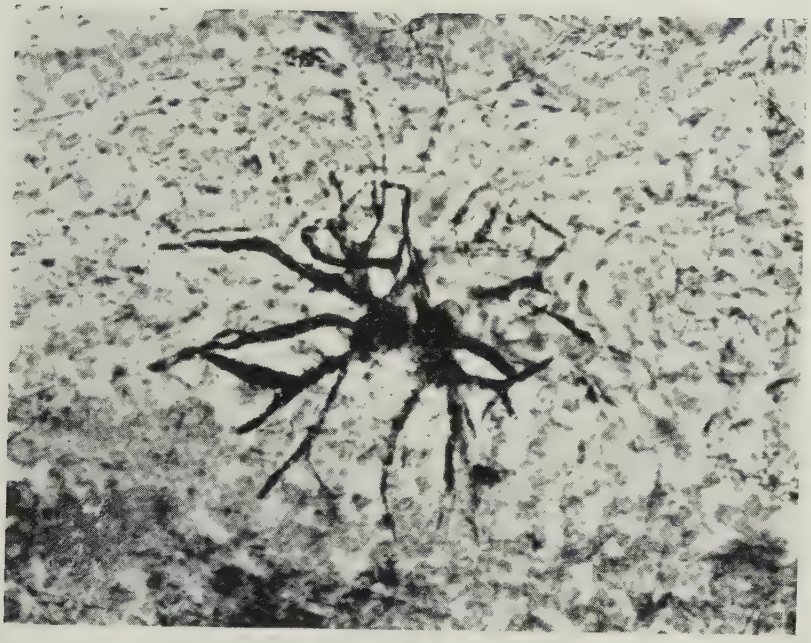


Fig. 3. — Mélanocytes n° 5 (expansion complète)
(Grossissement : 250 diamètres).

Fig. 4. — Index mélanophorique d'après Hogben et Slome.

les modifications de coloration étant en effet plus apparentes. Cette grenouille n'est pas courante dans notre contrée. L'été, saison pendant laquelle elle se retire dans les herbes fraîches, il est difficile de se la procurer. Nous avons dû la faire venir parfois de régions très éloignées. Autre inconvénient, elle est très fragile. Nous signalerons que M. Shen n'a utilisé que la *Rana temporaria*, car c'est l'espèce qui se trouve dans les marais de Flandre.

La *Rana esculanta* vit au contraire un peu partout dans notre pays et a comme avantage d'être très vivace.

Nous les avons conservées dans de larges cristallisoirs de verre, garnis d'un peu d'eau dans le fond. L'épaisseur de la couche d'eau doit être telle, qu'elle leur permette de respirer facilement à l'air libre.

Pour se mettre dans de parfaite condition d'élevage, il conviendrait de posséder un « Terrarium ». Celui-ci est constitué par un vaste récipient, grillagé à la partie supérieure et dont le fond en plan incliné comprend à la partie supérieure de la terre et des herbes, et à la partie inférieure un peu d'eau.

Nous avons pu facilement conserver nos animaux durant un temps variable de 15 à 30 jours.

MODIFICATION DE COLORATION DE LA GRENOUILLE NORMALE

Les variations de coloration de la grenouille normale constituent un nouveau point faible du test de Collin et Drouet. Il est, en effet, difficile d'avoir foi en une méthode basée sur le changement de coloration d'un animal, qui de lui-même peut varier à tout instant sa pigmentation.

Dans les conditions normales d'éclairement, les grenouilles ont, dans la plupart des cas, les mélanocytes au stade 2 ou 3, assez rarement au stade 1. Ceci varie d'ailleurs suivant les espèces : La *Rana esculanta* est très souvent à 4, tandis que la *Rana temporaria*, plus claire, se voit fréquemment à 2.

La coloration peut n'être pas absolument semblable pour deux grenouilles de même espèce, ayant des mélanocytes à la même période d'expansion, car cela dépend de l'abondance du pigment.

Il nous a paru intéressant de voir comment à l'état normal se comportent les mélanocytes chez un lot de 54 grenouilles (32 *Rana esculanta* et 22 *Rana temporaria*.

INDEX MÉTANOPHORIQUE :	N_1	N_2	N_3	N_4	N_5
Nombre de grenouilles (*Rana esculanta*) aux divers stades de l'index	2	3	12	9	6
Nombre de grenouilles (*Rana temporaria*) aux divers stades de l'index	4	9	6	2	1

Par ce tableau, nous nous faisons une idée de la position extrêmement variable des mélanocytes.

Comme nous l'avons indiqué, la *Rana esculanta*, étant dans la majorité des cas plus foncée que la *Rana temporaria*, a ses cellules à des stades plus avancés.

A. — *Influence de la lumière et de l'humidité.*

Nous avons étudié les différents agents extérieurs intervenant dans la pigmentation, et entre autres le rôle de la lumière dans le changement de coloration de la grenouille. Celle-ci harmonise sa livrée avec le milieu l'entourant, l'obscurité la fait noircir; la lumière l'éclaire, mais il existe de nombreux autres réflexes encore mal connus, influençant sa pigmentation, car ses variations sont très souvent déconcertantes.

Sur de nombreux lots nous arrivant, dans des caisses en bois, percées de trous à la partie supérieure, ne laissant passer de ce fait qu'une lumière très diffuse, nous avons remar-

qué des grenouilles claires n° 2 et 3 qui, placées dans des aquariums posés sur des étagères de verre, donc sur fond clair, prenaient dans les heures suivantes et pour quelques jours une teinte foncée.

Frappé par ces constatations et par la facilité des modifications de leur coloration, nous avons piqué avec une épingle 30 grenouilles.

Deux ont manifestement changé de coloration; elles se sont assombries.

Hogben signale d'ailleurs que, chez la *Rana*, lumière et humidité ont une influence pas toujours prévisible.

B. — ***Influence de certains produits sur la grenouille normale.***

Nous avons donné, en étudiant la spécificité de la réaction des mélanophores, le nom de nombreux produits pouvant provoquer l'expansion des mélanocytes. Il faut donc veiller à ne pratiquer le test qu'avec des urines de sujets n'ayant point absorbé ces substances.

Nous avons recherché si le gardénal pris par un malade à des doses normales était capable de modifier le pouvoir mélanophoro-dilatateur de l'urine.

La réaction s'est révélée négative chez des grenouilles normales en employant l'urine de 2 malades avant et après l'absorption par ceux-ci de 15 centigrammes de gardénal.

Il serait intéressant de connaître le comportement d'une grenouille normale avec l'urine d'un intoxiqué au gardénal.

Aux doses thérapeutiques, les barbituriques n'ont pas d'action sur le pouvoir mélanophoro-dilatateur d'une urine.

Shen ayant montré que ces substances étaient actives à des doses 20 fois moindres, à condition de les mettre directement en contact avec l'hypophyse antérieure, nous avons porté au niveau de la glande mise à nu, un tampon imbibé de l'urine d'un homme ayant absorbé 15 centigrammes de gardénal, et nous l'avons laissé en place 5 minutes.

Au bout de 3/4 d'heure, un noircissement très net s'est

dessiné, mais la réaction n'est pas spécifique, car en répétant l'expérience avec quatre urines donnant la réaction noire, nous avons obtenu une dilatation des mélanocytes avec trois d'entre elles.

CONCLUSION

La toute récente communication à la Société belge de biologie (juin 1938) de MM. Lambillon et A. Lejeune est encore venue renforcer notre opinion concernant la réaction de Collin et Drouet. MM. Lambillon et A. Lejeune, faisant des essais avec des urines provenant d'individus normaux, ont montré qu'on obtenait des résultats tout à fait inconstants.

24 échantillons différents d'urine provenant de trois personnes saines, injectés à 48 grenouilles, ont donné 30 résultats positifs, 8 douteux et seulement 6 négatifs.

138 grenouilles injectées avec des urines provenant de malades non hypophysaires ont donné 62 réactions positives, 29 douteuses et seulement 47 négatives, 25 grenouilles étant mortes en cours d'expérience.

Pour la pratique de ce test, les auteurs ont employé des grenouilles titrées. Voici la technique, que nous devons à l'obligeance de M. le Docteur Laurent Girard, de cette réaction modifiée.

On prépare une solution de poudre titrée soluble de posthypophyse (Standart International) en tenant compte du rapport du poids avec les unités physiologiques. On prend comme test de noircissement le noircissement au bout d'une heure.

On estime la sensibilité de la grenouille en lui injectant des doses qui vont de 1/10 à 1/00 d'unité internationale et on écarte tous les sujets qui ne sont pas sensibles entre 1/50 et 1/100 d'unité internationale.

Le noircissement net avec 2 cm^3 à 4 cm^3 d'urine, chez une grenouille sensible entre 1/50 et 1/100 d'unité correspond à une réaction positive.

Cette méthode a le mérite d'éliminer certains animaux en faisant essai de leur sensibilité, mais ne résout en rien les difficultés que nous avons signalées.

En conclusion :

— l'absence de test objectif permettant de suivre les modifications de coloration des grenouilles injectées;

— l'extrême facilité de changement de leur livrée,

ruinent le crédit attribué au test des mélanophores tel qu'il a été décrit par les auteurs nancéens.

Si l'on veut que la réaction ait quelque valeur, il est nécessaire de s'entourer d'un certain nombre de garanties :

1° Il faut utiliser des animaux clairs présentant tous leurs mélanocytes rétractés au même stade;

2° Les réflexes, causes des variations de coloration de la grenouille, doivent être supprimés;

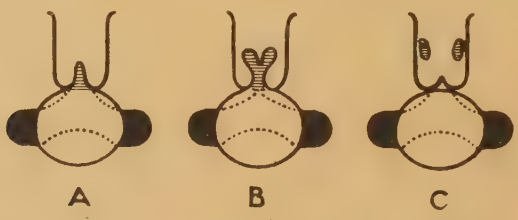
3° La grenouille doit se trouver dans des conditions telles que les substances ayant une action sur les mélanocytes ne puissent agir.

Ces trois conditions sont réunies chez la grenouille hypophysectomisée, si ce n'est le troisième point, qui n'est que partiellement réglé, car certaines substances déjà citées agissent sans l'intermédiaire de l'hypophyse (chloroforme-nitrite d'amyle...)

Il suffit, en pratique, de veiller à ce que le malade et la grenouille ne soient pas soumis à l'effet de telles drogues.

II. — *TECHNIQUE DE L'HYPOPHYSECTOMIE*

Après de nombreux tâtonnements et bien des insuccès, nous avons adopté la technique de Hogben.



Hypophyse de *Xenopus*, de *Bufo* et de *Rana*, d'après Hogben et Slome.

Noir = pars intermedia.
Rayé = pars tuberalis.

A. *Xenopus;* B. *Bufo;* C. *Rana.*

On fixe la grenouille sur une plaque de liège dans la position dorsale. Les quatre membres et le maxillaire supérieur sont fixés par des épingles. Un fil placé dans le plancher buccal permet de rejeter en arrière le maxillaire inférieur et de découvrir la région palatine.

Après avoir incisé au ciseau la peau dans la partie médiane avasculaire du voile du palais, on tombe sur l'os parabasal, en forme de croix, sous lequel se trouve l'hypophyse. On brise cet os et les ailerons latéraux d'un seul coup de pince à bord tranchant. On enlève à la pince la membrane cartilagineuse sous-jacente. On découvre ainsi la partie antérieure et intermédiaire de la glande. Les schémas ci-dessus font saisir immédiatement la position respective des deux parties de la glande.

Il suffit dès lors, avec une pince fine, de faire venir l'hypophyse, qui, aussitôt enlevée, est mise dans un centimètre cube de sérum physiologique.

L'emploi comme trépan d'un tour de dentiste, à côté

d'avantages apparents, présente des causes d'insuccès qui nous l'ont fait laisser temporairement de côté.

Nous terminons en aspirant à la pipette le reste de la pars intermedia que nous n'avons pu faire suivre à la pince, et nous essuyons la loge avec un petit tampon de coton trempé dans du sérum physiologique. La cautérisation au fil de platine du reste de la glande entraîne de graves lésions de voisinage.

Incidents :

1° Si l'on n'agit pas avec précaution, on provoque des hémorragies abondantes par lésion de grosses artères superficielles cheminant parallèlement à la ligne avasculaire palatine. Ces artères s'incurvent pour suivre pendant un très court trajet les ailerons de l'os parabasal et s'enfoncer dans le tissu cellulo-adipeux des orbites.

Ces hémorragies s'arrêtent difficilement et peuvent se terminer par la mort de la grenouille, si l'on ne comprime pas le vaisseau avec un tampon de coton ou si l'on ne l'écrase pas avec une petite pince.

2° Les lésions du chiasma optique placé très en avant ne sont pas à craindre. Cependant, dans une telle éventualité, de même qu'il a été mentionné en rapportant les expériences de Köller et Rödewald que l'activation de l'hypophyse dépend du stimulus lumière agissant sur la rétine, de même la stimulation mécanique ou chirurgicale du nerf optique provoquerait l'expansion des mélanocytes.

3° La lésion des centres infundibulo-tubérien se rencontrent assez souvent au début. Dans les jours qui suivent, un œdème énorme se produit, doublant ou triplant le volume de la grenouille.

L'œdème régresse rarement, 1 fois sur 9 cas observés. La mort survient habituellement en 48 heures.

L'injection d'hypophyse totale n'a aucune action sur cet état.

Houssay, auprès cautérisation de la région infundibulo-

tubérienne du crapaud (Bufo Marinus) obtient un obscurcissement de la peau. Schürmeyer a montré que la lésion du fond du troisième ventricule chez les grenouilles est suivie de l'expansion des mélanocytes.

4° L'ablation de la pars tuberalis provoquerait, d'après Hogben et Slome, l'assombrissement maximum de la peau des grenouilles.

Un intérêt, secondaire apparemment, mais en réalité de grande valeur pratique, c'est l'emploi, indifféremment pour cette opération, de la *Rana esculanta* ou de la *Rana temporaria*. Il nous est ainsi possible d'utiliser la *Rana esculanta*, plus résistante et plus répandue que l'autre espèce.

CHOIX D'UN ANESTHESIQUE

Pour éviter de faire souffrir les grenouilles et les empêcher de s'agiter, on utilise un anesthésique.

C'est l'éther qui doit être choisi, car il est peu toxique, et son pouvoir dilatateur vis-à-vis des mélanocytes est très faible.

La grenouille doit rester sous la cloche à anesthésie ou sous compresses imbibées d'éther 2 à 3 minutes. Dans ces conditions, chez une grenouille au stade 1, on ne constate, après 5 minutes, qu'une légère dilatation des mélanocytes au stade 2 ou 3. Tout rentre dans l'ordre en 20 minutes.

Le chloroforme doit être écarté comme trop toxique et beaucoup plus dilatateur.

RESULTATS

Si l'opération a été réussie, la grenouille commence à se décolorer immédiatement. Les mélanocytes se rétractent petit à petit. Après un temps variant entre 30 minutes et 2 heures, en rapport avec l'intensité de la coloration de la grenouille avant l'hypophysectomie, tous les mélanocytes sont punctiformes.

S'il s'agit d'une *Rana esculanta*, la grenouille n'a plus du vert primitif que quelques reflets. Elle s'est éclaircie. C'est la couleur jaune paille qui domine. Dès lors, toutes les cellules étant ramenées au stade 1, lorsqu'on voudra apprécier le pouvoir dilatateur d'une substance, il sera très facile de suivre la réaction à la loupe binoculaire.

Dans les premiers temps, nous avons obtenu des résultats paradoxaux. Alors que nous attendions la décoloration des grenouilles opérées, quelques-unes ont, au contraire, extraordinairement noirci. Ces sujets étant doués d'une étonnante vigueur, nous avons réexploré la région dix jours après. Nous avons constaté que nous avions laissé en place une partie de la pars intermedia qui avait dû se mettre en état d'hyperfonctionnement en raison de l'excitation due au traumatisme. Par la suite, nous nous sommes aperçu que Houssay, Zieske et Hasma avaient signalé ce phénomène.

Sur 6 grenouilles ainsi réopérées, dont une était foncée à un point qu'il paraissait exister, au niveau de sa région dorsale, une sorte de cuticule noire, la faisant ressembler à un crapaud, 3 se sont éclaircies lentement (stade 2) en 36 heures, 3 autres sont mortes.

Il ne nous a pas toujours été possible de reproduire le noircissement des grenouilles en n'enlevant que l'hypophyse antérieure.

La survie moyenne des grenouilles hypophysectomisées est de 15 à 20 jours. Nous en avons conservé une pendant 26 jours, mais il est évident que la moyenne de vie tombe à très peu de jours si l'on tient compte des animaux auxquels on injecte de l'urine ou tout autre substance.

TEST DE L'HYPOPHYSECTOMIE
COMPORTEMENT DE LA GRENOUILLE HYPOPHYSECTOMISEE

Pour avoir la certitude que l'animal a été hypophysectomisé, il est nécessaire de lui faire subir un certain nombre d'épreuves.

1° Epreuve de l'obscurité.

Une grenouille normale placée dans un bocal, entouré aux 3/4 de papier noir et placé sur fond noir, s'obscurcit au bout de 20 minutes. Les mélanocytes sont au stade 5.

Or, une grenouille hypophysectomisée claire ou en voie de le devenir ne change pas de couleur ou continue à s'éclaircir lorsqu'elle est placée dans ce bocal.

Cette épreuve, indispensable à effectuer, prouve que le réflexe photo-pigmentaire est aboli.

2° Epreuve de l'hypophyse de grenouille.

Si nous injectons dans le sac endolymphatique d'une grenouille normale et claire la partie intermédiaire de l'hypophyse, enlevée à la grenouille opérée et broyée dans un centicube de sérum physiologique, nous obtenons dans les 30 minutes un noircissement.

La partie antérieure de l'hypophyse injectée dans les mêmes conditions est capable, elle aussi, de donner un léger noircissement au bout de 20 à 30 minutes.

Cette expérience ne fait pas la preuve absolue de l'enlèvement total de l'hypophyse; cependant, lorsqu'elle coïncide avec un éclaircissement de la grenouille opérée, elle est presque une certitude, puisque l'enlèvement du lobe antérieur seul ne donne rien ou provoque au contraire un noircissement des plus accusés.

3° Epreuve du gardénal ou de la yohimbine.

Certains corps tels que les barbituriques, la yohimbine, n'ont une action que si l'hypophyse intermédiaire est présente. Si donc nous injectons une de ces substances et que la réaction ne se produise pas, nous aurons établi la preuve de l'hypophysectomie.

Au début, nous injections 10 milligrammes de gardénal sodique par grenouille de 30 grammes. Dans ces conditions,

un animal témoin noircit au bout de 40 minutes, tandis que l'opéré ne bouge pas.

Une *Rana esculanta* de 30 grammes reçoit une injection de 10 milligrammes de gardénal. 40 minutes après, les mélanocytes de 2 sont tous passés à 4; 1 h. 10 après, elle est complètement noire, les mélanocytes étant à 5. Mais ces doses se sont révélées extrêmement toxiques : au bout d'une quarantaine de minutes, la grenouille très vivace tombe dans un profond sommeil, et n'en ressort, quand elle ne meurt pas, qu'au bout de 3 à 4 heures.

Pour éviter qu'elle ne se noie le bocal doit contenir très peu d'eau.

En raison de ces accidents, nous n'employons plus maintenant que 2 milligrammes de gardénal sodique par grenouille de 20 grammes. Cette dose est mieux supportée.

La yohimbine, que nous avons essayée, ne vaut pas mieux, car elle nécessite l'emploi de dose fortes pour obtenir le noircissement de la grenouille normale. Un demi-milligramme chez une grenouille de 10 grammes provoque l'obscurcissement de l'animal non hypophysectomisé au bout de 15 minutes, mais la mort est rapide.

D'autres produits moins toxiques nous permettront sans doute d'améliorer ce test, dit de Shen, d'intérêt capital dans cette réaction et qui fut le point de départ de nos recherches.

ESSAI DE CERTAINES SUBSTANCES SUR LA GRENOUILLE HYPOPHYSECTOMISEE

L'adrénaline n'a pas d'effet sur la grenouille hypophysectomisée, celle-ci ayant ses mélanocytes complètement rétractés.

Chlorure d'acétylcholine :

0 g. 20 d'acétylcholine en solution anhydre chez une grenouille opérée provoque une légère expansion des mélanocytes à 3 au bout de 1/2 heure à 3/4 d'heure.

F 933 (pipéridino-méthyl 3-benzodioxane) :

A la suite des travaux de Shen sur le F 933, nous avons essayé cette substance, espérant qu'elle pourrait nous servir comme test d'hypophysectomie totale [1].

2 milligrammes de F 933 dans le sac endolymphatique de la grenouille provoque, 20 minutes après, une expansion des mélanocytes qui dure une journée. Le même effet se retrouve après extirpation du lobe antérieur, tandis qu'il n'y a aucune action après hypophysectomie totale.

Les grenouilles meurent rapidement.

Une injection d'une rinçure de seringue d'adrénaline après celle de F 933 montre une inversion de l'adrénaline qui, de constrictive, devient dilatatrice.

Bichlorhydrate d'histamine (β-Imidazol-éthyl-amine)

Toujours à la recherche d'un produit non nocif, nous avons fait appel à l'histamine, pensant que ce produit provoquerait un noircissement chez la grenouille normale.

F. Lewis, soumettant la peau à une excitation lumineuse, a en effet montré que les vaisseaux sanguins cutanés répondaient par un triple processus, traduisant une diminution de leur tonus contractile :

— une vaso-dilatation locale expliquant l'érythème;

— une augmentation locale de la perméabilité des parois vasculaires expliquant les épanchements locaux : œdèmes, cloques, vésicules;

— une dilatation réflexe des artérioles expliquant l'inflammation. Il en conclut que la réponse vasculaire à l'excitation est déterminée par l'action d'une substance vasodilatatrice telle que l'histamine.

Cette substance serait à l'origine de la pigmentation. Elle serait mise en liberté dans les tissus, où elle existe à l'état normal en plus ou moins grande quantité, à la suite d'une excitation quelconque.

---

(1) Nous remercions la maison « Spécia » d'avoir bien voulu mettre gracieusement à notre disposition ce produit.

Un moment, on a voulu identifier l'histamine à l'hormone mélanotrope. A l'heure actuelle, il n'en est plus question, on a d'ailleurs attiré l'attention sur le fait que l'apparition d'histamine dans la peau intéresse principalement l'érythème, phénomène précédant la pigmentation.

Toujours est-il que nos résultats ont été décevants. Nous avons employé un soluté de bichlorhydrate d'histamine rigoureusement isotonique et de Ph constant. Nous en avons injecté 5 et 10 γ, suivant la grosseur des grenouilles, leur poids oscillant entre 55 et 25 grammes.

Sur 6 grenouilles hypophysectomisées et 6 grenouilles normales, surveillées suivant un temps variant entre 3 et 4 heures, nous avons obtenu un résultat constamment négatif avec celles privées de leur hypophyse, tandis que nous avons obtenu 2 résultats positifs chez les normales.

La dilatation des mélanocytes a commencé 5 minutes après l'injection chez l'une, et 1 heure après chez l'autre. La réaction a atteint le stade 4 et 5 et a duré 3 ou 4 heures.

Chez les autres grenouilles placées dans les mêmes conditions, nous n'avons rien observé.

Folliculine :

Contrairement à ce que rapporte Stutinsky, nous n'avons pas obtenu de réaction positive chez la grenouille hypophyséoprive, même avec des doses aussi fortes que 1/20 de milligramme ou 500 unités internationales de folliculine cristallisée (Œstroglandol Roche).

Une grenouille est morte pendant l'expérience; chez une autre, nous avons constaté un noircissement au lieu d'injection, mais pas de dilatation de l'espace interdigital.

Une solution huileuse de 0 mg. 5 d'éther benzoïque de l'hormone di-hydro-folliculaire, soit 5.000 unités internationales benzoïques (Progynon B. huileux Cruet), n'a pas eu plus d'effet.

Propionate de testostérone :

Des doses de 5 à 10 milligrammes de propionate de testostérone (Sterandryl) n'ont aucune action sur la grenouille.

Extraits hypophysaires :

Un centimètre cube d'Antehypophyse Choay correspondant à 10 centigrammes de lobe antérieur d'hypophyse de bœuf, provoque, au bout de 20 minutes, un noircissement très net. Rappelons que, chez le bœuf, le lobe intermédiaire n'existe pas du point de vue anatomie macroscopique. Au point de vue histologique, il est difficile à préciser.

L'extrait de lobe antérieur Fournier et l'hypophyse totale Choay donnent également la réaction. Le temps est plus long avec l'hormone ocytocique.

Une dose très forte d'hormone gonadotrope Roussel, 40 unités Evans, donne un léger noircissement dans les 20 minutes. Certains mélanocytes passent à 2 et 3. L'éclaircissement est à nouveau complet 40 minutes après. Cette réaction passerait inaperçue si elle n'était suivie à la loupe. A de plus petites doses, 10 unités Evans, on n'obtient rien.

SENSIBILITE DE LA GRENOUILLE HYPOPHYSECTOMISEE ET DE LA GRENOUILLE NON HYPOPHYSECTOMISEE A L'HORMONE MELANOTROPE

Pour connaître la sensibilité de la grenouille hypophysectomisée à l'intermédine, nous avons examiné les réactions de l'animal après injection de cette hormone, en les comparant à celles d'une grenouille normale claire ayant ses mélanocytes au stade 1 ou 2 et de même poids.

Nos observations ont porté particulièrement sur le temps de réaction et sur la rapidité avec laquelle le noircissement apparaissait.

Nous avons employé l'hormone mélanotrope du Docteur Roussel, que nous devons à l'obligeance de M. le Docteur Béraut.

Un centimètre cube correspond à 50 milligramme d'intermédine.

1/100 de centimètre cube entraîne un noircissement appa-

rent au bout de 4 minutes chez la grenouille hypophysectomisée, 5 minutes chez la grenouille normale.

En 65 minutes, tous les mélanocytes sont à 5 chez l'opérée, tandis qu'il faut 1 h. 10 chez l'autre.

La coloration dure 3 jours.

A une dilution de 1/10.000, il y a une action 15 minutes après chez la grenouille privée de son hypophyse, 25 minutes après chez la grenouille normale.

La substance est toujours active à une dilution de 1/50.000 et 1/500.000.

Mais à ces doses, il ne nous a pas encore été possible de déterminer avec certitude le degré de sensibilité minima de la grenouille normale et hypophysectomisée, les résultats ayant été inconstants.

Nous avons obtenu une action semblable avec de l'intermédine préparée selon le procédé de Stehl, par M. Shen. Sa concentration beaucoup moins forte était de 1 milligramme par centimètre cube.

Bien que toutes les grenouilles n'aient pas la même sensibilité vis-à-vis de l'hormone mélanotrope, l'animal hypophysectomisé est susceptible de répondre à des doses extrêmement faibles. Cela nous permet de l'employer dans la recherche du principe mélanophoro-dilatateur.

SUR LA PRESENCE DU PRINCIPE MELANOPHORO-DILATATEUR DANS L'URINE DE GRENOUILLE

Il nous a paru intéressant de rechercher dans l'urine de grenouille la présence du principe mélanophoro-dilatateur.

On sait qu'il existe chez l'homme dans certains conditions physiologiques ou pathologiques; il était donc normal de supposer qu'il pouvait exister dans certaines circonstances chez la grenouille, puisque, de tous les animaux, c'est dans cette espèce que l'action de l'hypophyse sur la pigmentation est le plus apparente.

Les résultats obtenus ne sont pas absolument démonstratifs.

Après nous être assuré que l'urine de grenouilles claires ou foncées injectée dans le sac endolymphatique d'une autre grenouille hypophysectomisée ne provoquait aucune réaction, nous avons examiné l'urine de grenouille dont la pars intermedia nous paraissait fonctionner anormalement.

On se souvient que 6 grenouilles mal opérées avaient noirci anormalement sous l'influence probable d'un excitant de la partie intermédiaire de la glande pituitaire.

a) D'une première grenouille ainsi colorée, nous avons recueilli 1 cm^3 5 d'urine injectée par la suite à une grenouille hypophysectomisée.

En 1 heure, les mélanocytes sont passés à 3, l'animal ayant légèrement noirci.

Après réintervention sur la grenouille, celle-ci s'est éclaircie lentement (stade 2) et le lendemain son urine avait perdu son faible pouvoir dilatateur.

b) Un centimètre cube d'urine d'une deuxième grenouille noire, injectée à une autre grenouille hypophysectomisée, a provoqué une réaction lente amenant la plupart des mélanocytes au stade 3. Quelques-uns à 4.

L'urine de la même grenouille réopérée avait perdu son action.

Pour les 4 autres grenouilles, il ne nous a pas été possible de nous procurer des urines.

On sait que Hogben et Slome pensent que la lumière blanche provoquerait la libération d'une hormone mélano-constrictive par la pars tuberalis de l'hypophyse. C'est cette hormone W qui provoquerait l'expansion des mélanocytes chez les Batraciens. A tout hasard, nous avons recherché si l'urine de grenouilles normales exposées à la lumière et présentant des mélanocytes rétractés avait un pouvoir quelconque sur la pigmentation d'une grenouille noire. Les résultats ont été négatifs.

Avec 10 urines de grenouilles hypophysectomisées, injectées à des grenouilles noires normales, nous avons obtenu 2 éclaircissements.

L'extrême facilité de changement de coloration des grenouilles normales et l'absence de vérification de l'existence de la pars tuberalis chez nos grenouilles hypophyséoprives ne permettent pas d'attribuer une grande valeur à ces résultats, que nous avons tenu cependant à rapporter ici.

En résumé, la fonction mélanophoro-dilatatrice est sous la dépendance de l'hypophyse et est attachée aussi bien à des produits pré ou post-hypophysaires.

L'hypophysectomie, par la disparition des réflexes contrôlant la pigmentation et en éliminant l'action d'un grand nombre de substance sur la coloration de la grenouille, donne un point de départ logique au test de Collin et Drouet. De nombreuses causes d'erreurs sont ainsi écartées.

III. — *APPLICATION CLINIQUE DU TEST DES MELANOPHORES CHEZ LA GRENOUILLE HYPOPHYSECTOMISEE*

Il ne nous restait plus qu'à examiner les résultats obtenus avec des urines normales et celles provenant de malades hypophysaires.

Bien que notre expérimentation ne soit pas encore très importante, nous rapportons 16 résultats.

A. — *Réactions négatives.*

La réaction a été négative chez 10 malades chirurgicaux ne paraissant pas avoir de symptômes de dysfonctionnement endocrinien. Ils étaient hospitalisés, 2 pour hernie inguinales, 2 pour ulcère du duodénum, 1 pour hématome du quadriceps, 2 pour fracture des os de l'avant-bras, 1 pour fracture de la rotule, 1 pour adénite crurale, 1 pour anthrax.

L'urine d'un étudiant en médecine présentant une céphalée à type non migraineux n'a pas eu non plus d'action sur la grenouille. Il en a été de même dans le cas d'un :

Syndrome adiposo-génital avec diabète insipide.

La radio de ce malade montre une selle turcique plutôt petite, avec épaississement des clinoïdes antérieurs.

La recherche de la gonado-stimuline est négative.

Le métabolisme basal est abaissé de — 17 p. 100.

La réaction a été négative 4 fois. Elle s'est montrée positive une fois, mais très rapidement les mélanocytes sont revenus à 1.

Nous pensons qu'il s'agit d'un manque de précaution de notre part, nous étant servi de la même seringue pour l'injection de l'urine de ce malade et de celle d'un acromégalique.

B. — *Réactions positives.*

Acromégalie.

Homme de 40 ans, présentant une hypertrophie acquise des extrémités des membres supérieurs et inférieurs. Les mains sont épaisses, élargies, les doigts sont notablement allongés, avec des ongles incurvés. Le facies est de forme ovalaire, les lèvres sont épaisses et la langue est hypertrophiée. Les cheveux sont très bruns. Impuissance génitale depuis 2 mois. A l'examen radiographique, léger élargissement de la selle turcique.

La réaction pratiquée 4 fois s'est toujours montrée rapidement positive. La grenouille avait tous ses mélanocytes dilatés à 5 au bout de 2 à 3 heures.

Hypertension artérielle d'ordre essentielle.

Cette malade, âgée de 50 ans, encore réglée, présente une hypertension artérielle (Mx, 22; Mn, 9) avec signes de cérébro-sclérose (petits ictus, état confusionnel, absence de tout signe rénal).

Dans l'intervalle de 2 mois, il s'est installé chez cette femme, déjà un peu brune, une sorte de mélanodermie frappant la face et les mains.

Trois réactions ont toutes été positives entre 2 et 3 heures.

Adénome chromophobe de l'hypophyse à la phase tumorale

Malade de 50 ans, dont le début de l'affection s'est révélé en 1930 par une impuissance génitale. Dès lors, ralentissement psychomoteur, puis diminution de l'acuité visuelle, aggravation progressive de cet état et cécité à peu près complète en 1930.

A l'examen :

— syndrome de Babinski-Frohlich;

— atrophie optique du type primitif;

— érosion complète de la selle turcique avec effondrement du sinus sphénoïdal;

— métabolisme basal — 36 p. 100.

Le teint de cet homme est plutôt pâle, mais sa moustache et ses cheveux, malgré son âge, sont très bruns.

Réaction positive très nette 2 fois.

Hémorragie rétinienne et décollement de la rétine.

Malade âgée de 48 ans, asthmatique depuis l'âge de 33 ans.

En 1934, époque de sa ménopause, ses crises deviennent plus fortes.

Elle perd l'œil droit par décollement de la rétine.

En octobre 1935, hémorragie rétinienne gauche.

Se plaint de violentes céphalées à type non migraineux.

Réaction positive 4 fois.

Nous avons donc obtenu une réaction positive dans un cas d'acromégalie, dans une hypertension d'ordre essentielle, dans un syndrome tumoral et chez un malade ayant eu une hémorragie rétinienne avec décollement de la rétine. Par contre, il n'y a pas eu de noircissement dans les urines d'hommes ne présentant pas de troubles pituitaires et dans un syndrome d'insuffisance hypophysaire.

En conclusion, s'il ne nous est pas possible de porter avec certitude, en raison du petit nombre d'épreuves enregistrées, un jugement définitif sur la valeur de cette réaction chez la grenouille hypophysectomisée, les connaissances actuelles sur l'hormone mélanotrope et sur la pigmentation des Batraciens nous permettent de penser que la présence du principe mélanophoro-dilatateur mérite d'être systématiquement recherché dans les états de dysfonctionnements hypophysaires.

CONCLUSIONS

I — Nous avons repris l'étude du test de la dilatation des mélanophores chez la grenouille (*Rana Temporaria*) proposé par MM. Collin et Drouet qui a permis d'établir la présence dans l'urine de certains malades d'un principe mélanophoro-dilatateur.

Mais avec la grenouille normale un certain nombre d'influences que l'on pourrait qualifier de subjectives, tant du côté de la grenouille que du côté de l'observateur, rendent ce test souvent délicat à apprécier. En recherchant la sensibilité des grenouilles avec une poudre hypophysaire étalonnée, on a amélioré le point de départ sans modifier le mode de lecture.

Il existe, en plus, de nombreuses substances qui, en dehors de l'Intermédine, provoquent des changements de teintes chez la grenouille normale. On ne peut donc être que très réticent sur l'emploi de cette réaction, dont la valeur est même déclarée nulle par certains auteurs.

II. — Au lieu de la grenouille normale nous nous sommes servi de la grenouille hypophysectomisée en utilisant comme test de dilatation des mélanocytes l'index mélanophorique de Hogben et Slome, basé sur l'examen à la loupe binoculaire des mélanocytes de la membrane interdigitale.

Nous avons pu employer ainsi *Rana Esculenta*, la grenouille commune de notre région.

Pour l'hypophysectomie, nous avons suivi la technique

d'Hogben, telle qu'elle est décrite par Shen, en y apportant quelques modifications personnelles.

Nous avons obtenu de la sorte un réactif animal facile à se procurer, et que nous pouvons étalonner avec certitude par trois épreuves :

a) Le fond noir en lumière diffuse;
b) L'injection à d'autres grenouilles de l'extrait préparé avec l'hypophyse enlevée;
c) L'injection de gardénal sodique qui n'agit pas sur la grenouille totalement hypophysectomisée.

Nous avons essayé l'action sur nos grenouilles hypophysectomisées du chlorure d'acétylcholine, et des extraits hypophysaires avec un résultat positif, du F 933, du bichlorhydrate d'histamine, de la folliculine, du propionate de testostérone, avec un résultat négatif.

Nos recherches sur la différence de sensibilité à l'intermédine de la grenouille normale et hypophysectomisée ne permettent pas de concelure.

Nous avons montré la présence provoquée du principe mélanophoro-dilatateur dans l'urine de grenouilles obscurcies après opération incomplète.

Au point de vue clinique, nous avons pu mettre en évidence une réaction positive dans un cas d'acromégalie, dans une hypertension d'ordre essentielle, dans un adénome chromophobe hypophysaire, et chez une malade atteinte de décollement de la rétine postménopausique.

Chez 11 sujets normaux et dans un syndrome adiposo-génital accompagné de diabète insipide, nous avons obtenu un résultat négatif.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu, bon a imprimer :
Le Président,
JEANNENEY.

Vu : *Le Doyen*,
PIERRE MAURIAC.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 3 octobre 1938.
Le Recteur de l'Académie,
A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

Abramowitz (A. A.). — The role of the hypophyseal mélanophore hormone in the chromatic physiology of Fundulus. *Biological Bull.*, août 1937, p. 134.

Allen (B. M.). — *Science*, 52, 1920, 274.

Atwell (W. J.). — *Science*, 49, 1919, 48.

Atwell (W. J.) et Hotley (E.). — Extirpation of the pars intermedia of the hypophysis, in the young amphibian with subsequent silveny condition and metamorphosis. *Journ. expl. zool.*, 5 avril 1936.

Aubaret et Jayle (G. E.). — Myopie grave et nanisme par dysmorphie héréditaire thyro-hypophysaire. Dysostose crânienne et faciale. *Rev. d'oto-neuro-ophtalm.*, 12, 561-567. sept.-oct. 1934.

— Taches ardoisées de la sclérotique (sclérotique bleue), hétérochromie irienne et myopie grave unilatérale chez un dysendocrinien. *Rev. d'oto-neuro-ophtalm.*, mars 1934.

Aubrun (E. A.). — Symptômes cutanés du crapaud hypophyséoprive. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1935, t. XX, p. 734.

Bayer. — *Endokrinologie*, 6, 249, avril 1930.

Buschke (W.). — Zur frage du Einwirkung des Melanophorenhormons auf die Dunkeladaptation des mensahlichen Auges. *Klin. Wochenschr.*, 13, 1785, 15 déc. 1934.

Broustet (Pierre). — Réflexions sur la pathologie de l'hypophyse antérieure. *Europe médicale*, avril-mai 1938.

Broustet (P.). et Sarric (R.). — Comment arriver au diagnostic de l'insuffisance fonctionnelle du lobe antérieur de l'hypophyse. *Gaz. méd. franç.*, 15 oct. 1936.

Blanchard (L.), Prudhomme (N.) et Simonnet (H.). — Action des extraits post-hypophysaires et de l'adrénaline sur les mélanophores d'*Acerina; Cernua* L., et de *Gobio fluviatis* G. V. *C. R. de la Soc. de biol.* 1932, t. X, p. 760.

Beato. — Ueber die pars intermedia die Hypophysi bei den Haustieren. *Endokrinologie*, 1935, 13, p. 145.

Benjamin (J. A.). — The occurence of pigment in the pars intermedia and pars tuberalis of the hypohysis and in the hypophyseal liptomeninges of the rat. (domestic and wild). *Anat. Rec.*, 1935, 61, p. 331.

Baltif (L. N.) et Mme Canauteanu-Ornstein (E.). — Sur l'action mélanophoro dilatatrice du lobe antérieur de l'hypophyse. *Bull. de la sect. d'endocrinol. de la Soc. roumaine de neurol.*, déc. 1935, p. 241.

Bottger (G.). — Pigmenthormon und antidiurestisches Prinzip der Hypophyse. *Klin. Wochenschr.*, 18 janv. 1936, p. 73.

Barry. — Les troubles de la pigmentation d'origine hypophysaire. Thèse Paris, 1938.

Buschke. — Influence de l'hormone mélanophore sur l'adaptation de l'œil humain à l'obscurité. *Klin. Wochenschr.*, 15 déc. 1934, p. 1785.

Blinov. — Réaction mélanophorique chez la grenouille à la suite d'injections avec l'urine et la salive humaine. *Vol. Jubil. Parhon*, janv. 1934, p. 109.

Collin (Rémy). — Les hormones hypophysaires neurotropes. Régulation hormonale, Paris, 1937.

Collin (R.) et Drouet (P.). — Présence dans l'urine de certains malades d'un principe mélanophoro-dilatateur. Son application comme test du fonctionnement de l'hypophyse. *Rev. franç. d'endocrinol.*, II, 161-176, juin 1933; *Bull. de l'Acad. de méd.*, Paris, 109, 794-802, 18 juin 1933.

— La réaction des érythrophores est-elle liée au fonctionnement hypophysaire ? *C. R. de la Soc. de biol.*, 115, 1441-1443, 1934.

— *Bull. de l'Acad. de méd.*, 1933, 109, p. 794.

— Action de certains extraits hypophysaires sur les mélanophores de la grenouille, *Soc. de biol.*, p. 1008, 118, 1935.

Collin (R.) et Drouet (P.). — A propos du déterminisme de l'expansion des chromatophores chez la grenouille. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1933, 116, p. 724.

— Extraits post-hypophysaires et effets mélanophoriques et érytrophoriques chez le vairon. *Mém. de la Soc. de biol.*, 1933, p. 1215.

— Sur l'existence probable d'une voix réflexe courte opto-hypothalamo-pituitaire. *Mém. de la Soc. de biol.*, 1935, p. 118.

— Le lobe antérieur de la glande pituitaire et la réaction des mélanophores. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1932, t. X, p. 1151.

Collin (R.), Fontaine (Th.) et Grognot (P.). — Document histo-physiologique sur la valeur fonctionnelle de l'innervation hypothalamique de la glande pituitaire. *C. R. de l'Assoc. anat.*, XXXII[e] Réunion, Marseille, 1937, p. 88.

Collin, Fontaine, Hennequin. — XI[e] Congrès de l'Association des physiologistes. Paris, 1937, 7-9 juin.

Collin (R.) et Stutinsky (F.). — Amitose, endocytose, endocytogénie de la glande pituitaire de la grenouille. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1937, t. XXVI, p. 334.

Ciabatti. — *Atti. Soc. Cult. Sci. Med. et Nat. Cagliani*, 1929, 31-69.

Crisan. — Les troubles de la pigmentation de la peau de têtard de grenouille après ingestion d'hypophyse fraîche de bœuf. *Mém. de la Soc. de biol.*, 1935, A, 118, p. 1503.

Cahane (M.). — Recherche sur la réaction mélanophorique dans les tissus et les humeurs à l'état normal et dans certains états pathologiques. *Sem. des hôp. de Paris*, 15 nov. 1936.

Carnot, Coroli, Cachera. — Sur l'action anticéphalalgique du lobe postérieur d'hypophyse. *Paris médical*, t. XXII, n° 46, 12 nov. 1932.

Carnot. — Cirrhose pigmentaire et syndrome hypophyso-génito-surrénal. *Journ. des prat.*, 30 juill. 1937. *Bull. Sc. France et Belgique*, 30 janv. 1897, p. 65.

Dale. — *Biochem. Journal*, avril 1909.

Dale et Dudley. — *Journ. Pharm. Exper.*, 1921.

Dietel (F. G.). — Untersuchungen über das Melanophorenhormon. der Einfluss des melanophorenhormons auf die Kapillaren des froches. *Arch. F. exper. Path. u. Pharmacol.*, 170, 417-427, 1937.

— Untersuchungen über das Melanophorenhormon. *Klin. Wochenschr.*, M. 2075-2078, 10 déc. 1932.

Draper. — *Amer. Journ. Physiol.*, 79, 1926.

Dreyer et Clark. — *Journ. Physiol.*, 58.

Drouet (P. L.), Jandelize et Gault (A.). — Etude du champ visuel dans les syndromes d'hyperfonctionnement hypophysaire. *Bull. de la Soc. d'ophtalmol. de Paris*, P. 205-212, mars 1934.

Drouet et Florentin. — Contribution à l'étude de la physiologie rétinienne. Rétine et hormone post-hypophysaire. *Rev. méd. de Nancy*, août 1937, n° 15.

— Principe mélanophorotrope de l'urine de femme enceinte. *Mém. de la Soc. de biol.*, 1933, p. 1218.

Dietel-Heidelberg. — Uber Verkommen, Wukungsweix und Schicksal der Melanophores hormons in Warmbluterorganisme. *Arch. J. Gynak.*, 1931, 144, p. 496.

Dodds (E. G.). — Recherches récentes sur le lobe postérieur de l'hypophyse. *Paris Médical*, 9 oct. 1937, p. 274.

Dreyfus. — Recherches expérimentales sur le mode d'action de quelques hormones dans la pigmentation. Thèse Paris, 1937.

Dubois-Poulsen. — Action de l'extrait hypophysaire et de l'adrénaline sur les franges de l'épithélium pigmentaire de la grenouille. *Bull. de la Soc. d'ophtalmol. de Paris*, juill. 1937.

Dadlez (J.) et Koskowski (W.). — L'action mélanophorique des extraits d'organes. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1935, t. XVIII, p. 1008.

Fenn. — *Journ. Physiol.*, 59, 1924.

Fourneau et Bovet (D.). — Recherches sur l'action sympathicolytique de nouveaux dérivés du dioxane. *Soc. de biol. de Paris*, 6, 27 mai 1933.

Ferrien. — Les troubles visuels d'origine hypophysaire. *Progrès médical*, 24 avril 1937, p. 629.

Frommel (E.) et Zimmet (D.). — *Archives internat. pharmacodyn.*, 1937, 55, 175.

Florentin (P.). — La neurocrinie hypophysaire chez le crapaud. Etude expérimentale. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1937, t. XXVI, p. 331.

Gaillard (P. J.). — An experimental contribution to the origin of the pars intermedia of the hypophysis. *Acta neerl. morph.*, 1937, p. 3.

Guista et Houssay. — Altération cutanée chez le crapaud hypophysectomisé. *Mém. de la Soc. de biol*, 1921, 2, 597.

— Le rôle de l'hypophyse et du cerveau dans la production des altérations cutanées chez les crapauds. *Mém. de la Soc. de biol.*, 1922, p. 1112.

— Modifications cutanées et génitales chez le crapaud par l'extirpation de l'hypophyse ou par lésion du cerveau. *Mém. de la Soc. de biol.*, 1924, p. 316.

Geiling (E. M.). — Further informations regarding the melanophore hormone of the hypophysis cerebri. *Amer. Journ. Physiol.*, 1935, 113, 534.

Hogben et Winton. — *Biochem. Journ.*, 16, 619. 1922.

— *Proc. Roy. Soc. London*, S. B., 93, 318; 94, 151, 1922; 95, 15, 1923.

— *Brit. J. Exper. Biol.*, 1, 249, 1924.

Hogben (L.) et Gordon (C.). — Studies on it pituitary separate identity of pressor and melanophore principles. *Journ. Exper. Biol.*, 7, 286-292, juill. 1930.

Hogben et de Beer. — *Quart. Journ. Exp. Physiol.*, vol. 15, p. 163.

Hogben et Nirvish. — *Brit. Journ. Exp. Biol.*, vol. 5, p. 295.

Hogben (L.). — The pigmentary effection system, VII. The chromatic function in elasmobraneh. fishes. *Proc. Roy. Soc. London*, 1936, 120, 142.

— *Quart. Journ. Exper. Physiol.*, 1923, 13, 177.

— *Brit. Journ. Exp. Biol.*, vol. 1, p. 249.

Hogben (L.) et Slome. — Pigmentary effection system, VI. The dual character of endocrine coordination in amphibian color change. *Proc. Roy. Soc. London*, 1931, 108, p. 10.

— *Trans. Roy. Soc. S.-Afric.*, 17, 1929.

Hogben, Schlapp et Macdonald. — *Quart. Journ. Exp. Physiol.*, 14.

Hogben et Bellerby (W.). — Experimental studies on the sexual cycle of the South African Clawed Toad. *Journ. Exp. Biol.*, janv. 1938.

Houssay (B. A.) et Unga (I.). — Accion de la hipofisis sobre la coloration de los batracios. *Rev. Atac. Médi. Argent.*, Buenos-Ayres, 1924; *Soc. Argent. de biol.*, 173, 203; *C. R. de la Soc. de biol.*, Paris, 1924, XVI, 318, 20.

— *C. R. Soc. de biol.*, Paris, 1925, 93, 253.

— Modifications produites chez la grenouille par hypophysectomie ou lésion centrale. *Mém. de la Soc. de biol.*, 1924, p. 318.

Heymans (C.) et Bouckaert (S.-S.). — *C. R. de la Soc. de biol.*, Paris, 1935, 120, 79.

Halluin (L.). — Sur le déversement des produits de sécrétion de l'hypophyse dans le cerveau. *Rev. prat. de biol. appl.*, nov. 1934, p. 321.

— La solidarité fonctionnelle entre l'hypophyse et l'hypothalamus. *Ibid.*, déc. 1934, p. 353.

Hirtz (G.). — A propos des fonctions hypophysaires et leurs troubles en clinique. *Rev. des progrès thérapeut.*, juin 1938.

Harvier. — Quelques réflexions sur la pratique de l'hormonothérapie. *Orient. méd.*, janv. 1938.

Jeandelize. — Quelques aspects des relations de l'hypophyse et de l'appareil visuel. *Bruxelles médical.* n° 27, 3, 5, 36.

Jores (A.). — Ueber das Melanophoren hormon Nenrerkungen zu den Arbeiten Von. B. Zondek und H. Krohn. *Klin. Wochenschr.*, 11, 2116, 17 déc. 1932.

— Ueber di funktionen des Pigment hormons im menschlichen Organismus. *Verhandl. d. deuts. gesellsch. f. und Med. Kong.*, 45, 166, 68, 1933.

— Melanophorenhormon una Auge. *Klin. Wochenschr.*, 12, 1599, 1601, 15 oct. 1933.

Jores et Beck (H.). — Melanophorenhormon und Nebennieren. *Zeitschr. f. d. ges. exper. Méd.*, 94, 293, 299, 1934.

Jores et Beck (H.). — Un nouveau syndrome apparemment dû à l'hyperfonctionnement de la post-hypophyse. *Lancet*, 1er janv. 1938, p. 11.

— Remarques importantes concernant la recherche sur l'hypophyse. *Klin. Wochenschr.*, 8 sept. 1934, p. 1269.

— Identité entre l'hormone pigment et l'hormone corticotrope. *Ibid.*, 26 janv. 1935, p. 132.

Jores (A.) et Willig (G.). — Erytrophorin und Melanophorenhormon. *Zeits. Med.*, 1934, 94, p. 389.

Jarkowska (E. A.). — Sur la question de pathogénie de l'œdème de grenouille après hypophysectomie. *Journ. Méd. Acad. Ukraine*, 1932, IV, p. 291.

Kleinholz (H. L.). — Le principe mélanophorique de l'hypophyse de fundulus heteroclitus. *Biologic. Bull.*, déc. 1935, p. 379.

Konsulof (S.). — Ueber eine Reaction zur diagnose der Addisonschen Krankheit. *Zeits. f. d. ges. exper. Med.*, 93, 529-531, 1934.

Koenig (Mlle). — Etude de l'excitabilité des nerfs vaso-moteurs et pigmento-moteurs. Thèse sciences naturelles, Paris, 1915.

Krohn (H.). — Ormone del lobo intermedia ipofisano. *Monit. de endocr.*. oct. 1934, p. 797.

Kruckenberg. — *Vergl. Physiol. Studien*, 1880, Reitre I, Abt. 3, S, 23.

Keller (R.). — *Archiv ges. Physiol.*, 1895, 61, 121.

Köller (G.) und Rodewald (W.). — *Pflügers Archiv*, 1933, 232, 637.

Kamm (O.). — *Amer. Chem. Soc.*, 50, 573, 1928.

— *Proc. Amer. Soc. Biol. Chem. Journ. Biol. Chem.*, 92, 1931.

— *Endocrinology*, 12, 633, sept.-oct. 1928.

Lichtwitz (A.). — Hypophyse. *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 10047.

Laruelle (M. L.). — Le système végétatif méso-diencéphalique. *Revue neurologique*, juin 1934.

Lemoine et Valois. — Considération sur l'étiologie et le traitement de la myopie progressive. *Archives d'ophtalmol. de Paris*, 18 nov. 1934.

Loison (C.). — *C. R. de la Soc. de biol.*, Paris, 1923, 88, 799.

Ledoux et Baufle. — Les cirrhoses bronzées et leurs relations avec les glandes endocrines. *Paris médical*, 21 mai 1938.

— Présence d'hormones hypophysaires dans les urines de malades atteints de cirrhose pigmentaire. Acad. de méd. de Paris, 23 nov. 1937.

Leszczynsky (R. J.). — *Archiv. internat. pharmacodyn.*, 1933, 45, 89.

Latarget (R.). — La physiologie normale du pigment mélanique cutané chez l'homme. *Biol. Méd.*, vol. XXVIII, févr. 1938.

Lister (J.). — *Phil. Trans. Roy. Soc. London*, 1858, 148, 627.

Lundstrom (H. M.) et Bard (P.). — Hypophysal control of cutaneous pigmentation in an Elasmobranch Fish. *Biologic. Bull.*, févr. 1932, p. 1.

Luxembourg. — Hormone mélanotrope et grossesse. Thèse Paris, 1938.

Mawas (Jacques). — Travail de la fondation Rotschild. Introduction à l'étude de la myopie et des chorio-rétinites myopiques. Soc. d'ophtalmol. de Paris, 18 nov. 1934.

Maldague. — A propos du syndrome infundibulo-tubérien. *Le Scalpel*, 23 févr. 1935, p. 235.

Maranon (C.). — Application pratique de la physio-pathologie hypophysaire actuelle. *Ann. de thérap. biol.*, avril 1938. 1938.

— Nouvelles observations sur le facteur hormonal de l'émotion. *Rev. franç. d'endocrinol.*, 1937, 15, 443.

Maranon (G.), Richet (G.), Jourdel (M.) et Nattes (H.). — Les troubles pigmentaires d'origine hypophysaire en clinique humaine. *Presse médicale*, 29 déc. 1937, p. 1883.

Mathews (S. A.). — *Journ. Exper. Zool.*, 1931, 58, 223.

Pavia (J. L.) et Bedegain (M.). — Hypophysis y retina. *Rev. otonemo-oftal. Sud-Americana*, mai 1937.

Parker (G .H.) and Brower (H. P.). — *Journ. Cell. and Comp. Physiol.*, 1937, 5, 315.

Popa (G. R. F.) et Una Fielding. — L'expansion des mélanophores sous l'action de l'extrait du lobe antérieur de l'hypo-

physe mélangé avec des globules rouges. *C. R. de la Soc. de biol.*, 28 oct. 1933, p. 1139.

Pesme (P.) et Hirtz (G.). — Sur un cas de syndrome de Bardet-Laurence-Biedl. Syndrome adiposo-génital et rétinite dite pigmentaire, 1938.

— Contribution à l'étude des cécités d'origine hypophysaire. *Gaz. méd. de France*, 15 oct. 1937.

Plaut (A.). — Investigation on the pars intermedia of the hypophysis in anthropoïd and man. *Journ. des anat.*, 1936, 70, 242.

Prât (de). — Etude critique du test préhypophysaire d'Aron. Thèse Paris, 1937.

Pasqualini (R. Q.). — La diurèse des crapauds hypophyséoprives à sec ou après injection d'eau. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1936, t. XXIII, p. 71.

— La diurèse des crapauds privés de l'hypophyse ou de son lobe principal. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1935, t. XX, p. 498.

— Diurèse des crapauds ayant subi des lésions infundibulo-tubériennes. *Ibid.*, p. 731.

Popescu. — Action de l'hypophyse. *Rev. gén. de la littérature avec étude originale sur l'action mélanophorique*. Jassy, 1934.

Pighini et Santoni. — L'hypophyse antérieure et la peau. *Giorn. ital. dermat.*, déc. 1935, p. 1393.

Parhon (C.-I.), Blinov (A.) et Branoves (F.). — Sur la présence d'une substance expanso-mélanophorique dans l'urine de certains œdémateux. *Bull. de la Sect. endocrinol. de la Soc. roumaine neurol.*, déc. 1935, p. 272.

Pignot (J.). — Considération générale sur les hormones. Quelques applications cliniques et thérapeutiques. *Journ. de méd.*, 25 juin 1937.

Roussy et Mosinger. — Sur le pigment noir de la région sous-thalamique. *Mém. de la Soc. de biol.*, 1935, t. 118, p. 324.

— La régulation nerveuse du fonctionnement hypophysaire. *Presse médicale*, 79, 30 sept. 1936.

Ruzicka et Stepp. — Ergebnisse der Vitamin-und hormonforschung 1938. Akademische Verlagsgesellschaft M. B. H., Leipzig.

Rivoire (R.). — Les acquisitions nouvelles de l'endocrinologie. Masson, 1937.

Rodewald. — Sur une substance liée à l'hormone mélanophore dans le sérum des cancéreux. *Deuts. Med. Wochenschr.*, 1er mai 1936, p. 726.

— Les propriétés de la substance liée à l'hormone mélanophore dans le sérum cancéreux. *Deuts. Med. Wochenschr.*, 13 et 20 août 1937, p. 1271-1294.

Rowe (L. W.). — *Endocrinology*, 1928, 12, 663.

Roth. — *Central f. All Germ. pathol. und Pathol. Ann.*, 1932, 54, 234.

Sereni (E. Z.). — *Vergl. Physiol.*, 1928, 8, 488.

Shen (T. C. R.). — Influence du piperide-méthyle-3-benzodioxiane sur les mélanophores. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 124, 991, 993, 1937.

— Influence du péride-méthyl-benzodioxiane (F 933) sur le cœur de grenouille. Soc. belge de biol., 19 déc. 1936.

— Sur le rôle de l'hypophyse dans l'action des substances pharmacologiques sur les mélanophores de grenouille. *C. R. de la Soc. de biol.*, 25 juin 1938.

— Influence du pipéridino-méthyl-3-bénzodioxiane (F 933) sur les mélanophores de la grenouille. Rôle de l'hypophyse. Soc. de biol., séance 27 févr. 1937, in *C. R. de la Soc. de biol.*, n° 10, 1937, t. 126.

— Sur la pharmacologie des mélanophores de la grenouille. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. CXXVI, 1937, p. 433.

— Pharmacologie of melanophores in frogs (*Rana temporaria*) and rôle of hypophysis. *Arch. internat. de pharm. et de thérap.*, 57, 289, 33, 30 nov. 1937.

Spaul (E. A.). — Experiments of the localisation of the substances in pituita y extracts responsible for metamorphic and pigmentary changes in amphibu. *Brit. Journ. Exp. Biol.*, Edimb., 1924, 25, II, 223, 37.

Stutinsky. — Déterminisme expérimental de l'expansion des chromatophores. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1933, 116, p. 284.

Stutinsky (F.). — Modifications histologiques de l'hypophyse de la grenouille après lésion infundibulaire. *C. R. de l'Assoc. anat.*, XXII[e] Réunion, Marseille, 1937, p. 396.

— Sur des zones de régénération dans l'hypophyse de la grenouille adulte. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1938, t. XXII, p. 184.

— Neurocrinie hypophysaire et réflexe photo-pituitaire chez la grenouille. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1938, t. XXVII, p. 409.

Sézary (A.). — Les mélanodermies d'origine endocrinienne. *Journ. méd. franç.*, nov. 1921.

Sainton, Simonnet, Brouha. — Endocrinologie clinique thérapeutique et expérimentale. Masson, édit., 1937.

— L'hypophyse.

Spaeth (R. A.) et Barbour. — *Journal Pharm. a exper. Therap.*, Baltimore, 1917, 9, 431.

Stevenin (H.) et Guinsbourg. — L'exploration fonctionnelle de l'hypophyse. *Concours médical*, 7 août 1938.

Stevenin. — Les petites insuffisances glandulaires. Méthode de diagnostic. *Clinique et Laboratoire*, 20 avril 1936.

Simonnet (H.). — Quelques réflexions sur l'endocrinologie. *Rev. méd. franç.*, janv. 1937, p. 7.

Smith. — *Journ. Exp. Zool.*, 1931, 58, 423.

— *Anat. Rec.*, 27, 1924.

Smith (G. M.), Burn (H. S.) et Ferguson (R. S..) — A study of the effects of intermedia and injury of the hypophysis on traumatic council mélanophores in goldfisches. *Endocrinology*, juill.-août 1935, p. 409.

— La multiplicité des hormones hypophysaires. *III[e] Journ. méd. internat.*, Paris, juin 1937.

Schlapp. — *Quart. Journ. Exper. Physiol.*, 15.

Sulzberger. — Au sujet de l'hormone pigmentaire et du principe antidiurétique de l'hypophyse. *Klin. Wochenschr.*, 4 avril 1936, p. 489.

— The pituitary hormone intermedia. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 100, 1928.

Simian (J.). — Quelques aspects cliniques de la dépigmentation des poils et la coïncidence avec les troubles hypophysaires chez trois malades. *Bull. de la Sect. endoc. de la Soc. roumaine neurol.*, mars 1937, p. 64.

Thooris (A.). — L'endocrinologie au service de la morphologie clinique. *Orientation médicale*, oct. 1936.

Tsukamoto (R.). — *Journ. of the Orient. med.*, 1925, Bd 3, n° 2, 60.

Ucko (H.). — Les tests hypophysaires en clinique. Les régulations hormonales, 1937.

Vilter. — Pigmentation des vertébrés. *Mém. de la Soc. de biol.*, 1933, p. 1086 et 1482.

— Rapports entre les localisations rétiniennes et la polarisation dorso-ventrale de la livrée mélanique chez l'axolote. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 124, p. 47.

— Action de l'hormone thyroïdienne sur la pigmentation des oiseaux. Nature sympathique de l'inhibition de la mélanogénèse chez les oiseaux. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1934, t. 117, p. 330 et 425.

— Réglage sympathico-hypophysaire de la pigmentation mélanique chez les Sélaciens. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1937, CXXVI, p. 794.

Vernes (J.). — Essai histo-chimique sur les pigments tégumentaires des crustacés décapodes. *Arch. de morphol. gén. et expérim.*, fasc. 16.

— Couleurs et pigments des êtres vivants.

— Hypophyse et pigmentation : l'hormone mélanotrope.

— Les régulations hormonales. Paris, 1937.

Vialli (M.). — *Biochem. et thérap. sper.*, 1927, 14, 225.

Verrier. — Pigment rétinien des Vertébrés et son rôle dans le mécanisme de la vision. *Mém. de la Soc. de biol.*, 1934, 115, p. 1078.

— Pigments mélaniques. Pourpre rétinien et cellules visuelles. *Mém. de la Soc. de biol.*, 1934, 115, p. 1591.

Veil (Catherine) et May (Michel-Raoul). — Hypophysectomie et changement de couleurs chez la torpille (*Torpido marmorata*). *C. R. de la Soc. de biol.*, 124, 10, p. 917, 1937.

Veil (Catherine). — Hypophysectomie et changement de couleur chez le poisson-chat. *C. R. de la Soc. de biol.*, 124, p. 111, 1937.

Van Dycke. — The physiology and pharmacology of the pituitary body, 1936.

Watrin (J.). — Les pigments cutanés et la mélanogénèse. *Revue méd. de l'Etat*, 1934, t. 62.

Wyman (L. C.). — *Journ. Exper. Zool.*, 1924, 39, 73.

Zyman. — Contribution à l'étude des dysfonctionnements de l'hypophyse. Thèse Strasbourg, 1937.

Zondek (Herman). — Les affections des glandes endocrines et leur traitement. Maloine, Paris.

Zondek (Bernhard). — Chromatophorotropic principle of the pars intermedia of the pituitary. *Gland. physiol. and ther. Amer. Med. Assoc.*, 1934, 104, p. 637.

Zondek (Bernhard) et Krohn. — Naturwissenschaften, 8, 134, 1932. — *Klin. Wochenschr.*, II, 405, 5 mars 1932; 849, 14 mai 1932; 1293, 30 juill. 1932.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

AVANT-PROPOS 9

PREMIERE PARTIE

Historique, technique et critique du test de Collin et Drouet.

INTRODUCTION. — Sur l'étude des tests biologiques de la fonction hypophysaire 11

CHAPITRE I. — Le test des mélanophores 15

CHAPITRE II. — Rappel anatomo-physiologique 17

CHAPITRE III. — L'hormone mélanotrope 21

CHAPITRE IV. — Action de l'hormone mélanotrope 27

CHAPITRE V. — Spécificité de la réaction des mélanophores chez la grenouille. Agents ayant une action sur les mélanocytes 32

CHAPITRE VI. — Application clinique du test des mélanophores .. 42

DEUXIEME PARTIE

Expérimentations personnelles.

Recherches 49

Technique de l'hypophysectomie 56

Application clinique du test des mélanophores chez la grenouille hypophysectomisée 68

CONCLUSIONS 71

BIBLIOGRAPHIE 75

20.806. — Bordeaux, Imprimeries DELMAS, 6, place Saint-Christoly. — 1935.